



**Linee Guida per la Valutazione e la Riabilitazione dell'Afasia
nel paziente con ictus e nel paziente con Afasia Progressiva**



**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 19 dicembre 2023**

Linee Guida per la Valutazione e la Riabilitazione dell’Afasia nel paziente con ictus e nel paziente con Afasia Progressiva

La seguente linea guida è stata sviluppata dalla Società Italiana di Neuropsicologia (SINP) in collaborazione con:

Società Italiana di Neurologia (SIN)

Associazione di Italiana di Psicologia (AIP)

Società di Riabilitazione Neurologica (SIRN)

Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitazione (SIMFER)

Società degli Psicologi nell’Area di Neuropsicologia (SPAN)

Associazione Italiana Specialisti in Neuropsicologia (AISN)

Società Italiana di Psicofisiologia e Neuroscienze Cognitive (SIPF)

Società Italiana di Neurofisiologia Clinica (SINC)

Federazione Logopedisti Italiani (FLI)

Federazione Associazioni Italiane Afasici (A.IT.A.)

Associazione autonoma aderente alla SIN per le demenze (SINdem)

Federazione Associazioni per la Lotta all’Ictus Cerebrale (A.L.I.Ce. Italia O.D.V.)

Gruppo Interprofessionale di Riabilitazione Neuropsicologica (GIRN)

Associazione Italiana Terapisti Occupazionali (AITO)

Federazione Nazionale Ordini Professioni Infermieristiche (FNOPI)

INDICE

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLE LINEE GUIDA.....	6
SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI.....	8
INTRODUZIONE E RAZIONALE.....	10
OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE DELLA LG.....	21
POPOLAZIONE TARGET.....	24
UTILIZZATORI TARGET DELLA LINEA GUIDA.....	25
METODI.....	27
RACCOMANDAZIONI.....	33
Quesito clinico 1: Nel paziente con Afasia da ictus il trattamento riabilitativo da parte di professionisti è più efficace rispetto ad un trattamento con personale non specializzato?.....	33
Quesito clinico 2: Nel paziente con afasia da ictus in fase cronica (almeno 6 mesi dall'evento) il trattamento logopedico da parte di professionisti è più efficace rispetto a nessun trattamento?.....	42
Quesito clinico 3: Nel paziente con afasia da ictus il trattamento con neuromodulazione non invasiva (Transcranial Direct Current Stimulation- tDCS o transcranial magnetic stimulation - TMS) in combinazione con il trattamento logopedico è più efficace rispetto al solo trattamento logopedico?.....	50
Quesito clinico 4: Nel paziente con afasia progressiva il trattamento con neuromodulazione non invasiva (transcranial Direct Current Stimulation- tDCS o repetitive Transcranial Magnetic Stimulation - rTMS) in combinazione con il trattamento logopedico è più efficace rispetto al solo trattamento logopedico?.....	63
APPLICABILITÀ.....	71
REVISIONE ESTERNA.....	71
AGGIORNAMENTO E DIFFUSIONE DELLA LINEA GUIDA.....	72
IMPLICAZIONI SULLE RISORSE.....	72
MONITORAGGIO.....	73
FINANZIAMENTI E INDIPENDENZA EDITORIALE.....	73
CONFLITTI DI INTERESSE.....	74
BIBLIOGRAFIA.....	75
APPENDICI ALLA LINEA GUIDA.....	82
Appendici QC1.....	83
Appendice QC2.....	116
Appendice QC3.....	154
Appendice QC4.....	200
Appendice 5.....	224
Appendice 6.....	240

Lista Acronimi e Abbreviazioni

AAC	Augmentative and Alternative Communication
AAT	Aachen Aphasia Test
AGREE	Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation
AIA	Associazione Internazionale Afasici
AIP	Associazione Italiana di Psicologia
AIQ	The Aphasia Impact Questionnaire
AISN	Associazione Italiana Specialisti in Neuropsicologia
AITA	Federazione Associazioni Italiane Afasici
AITO	Associazione Italiana Terapisti Occupazionali
ALICe	Associazione per la Lotta all'Ictus Cerebrale
ANELT	Amsterdam-Nijmegen Everyday Language Test
APP	Afasia Progressiva Primaria
BAT	Bilingual Aphasia Test
BDAE	Boston Diagnostic Aphasia Examination
BNT	Boston Naming Test
CAL	Communicative Activity Log
CAT	Comprehensive Aphasia Test
CCAT	Concise Chinese Aphasia Test
CdI	Conflitto di Interessi
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CETI	Communicative Effectiveness Index
CI	Confidence interval
CIAT	Constraint-induced aphasia therapy
CILT	Constraint-induced language therapy
CNEC	Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle cure
CSLT	Computerised Speech-Language Therapy
CTS	Comitato Tecnico-Scientifico
DALY	Disability-adjusted life-years
DLPFC	Dorso Laterarl Prefrontal Cortex
EuroQOL	European Quality of Life
ENPA	Esame Neuropsicologico per l'Afasia
ERT	Evidence Review Team
FCP	Functional Communication Profile
FLI	Federazione Logopedisti Italiani
FNOPI	Federazione Nazionale Ordini Professioni Infermieristiche
GBD	Global Burden of Disease, Injuries and Risk Factors Study
GdL	Gruppo di Lavoro
GIRN	Gruppo Interprofessionale di Riabilitazione in Neuropsicologia
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HADS-D	Hospital Anxiety & Depression Scale-Depression
Hz	Hertz
IC	Intervallo di Confidenza
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
IFG	Inferior Frontal Gyrus
ISS	Istituto Superiore di Sanità
iTBS	Intermittent Theta Burst Stimulation
LG	Linee Guida
lv-PPA	logopenic variant Primary Progressive Aphasia
MD	mean difference (differenza tra medie)
MeSH	Medical Subject Headings
Mini-CAL	mini-Communicative Activity Log

MIT	Melodic Intonation Therapy
NAT	Neuropsychological Aphasia Testing
NIBS	Non-Invasive Brain Stimulation
nf/a-PPA	Non-fluent/agrammatic Primary Progressive Aphasia
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
ONT	Object Naming Test
ORLA	Oral Reading for Language in Aphasia
PACE	Promoting Aphasics Communicative Effectiveness
PCA	Persone con Afasia
PET	Positron Emission Tomography
PICA	Porch Index of Communicative Ability
PICO	Patient, Intervention, Comparison, Outcome
PNT	Picture naming test
PPA	Primary Progressive Aphasia
PRISMA	Preferred Reporting Items for the Systematic Review and Meta-Analyses
QoLQA	Quality of Life Questionnaire for Aphasics
RCT	Randomised Controlled Trial (studi controllati randomizzati)
RS	Revisione Sistemica
rTMS	repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
SAPS	Sprachsystematisches APhasieScreening
SAQOL	Stroke and Aphasia Quality of Life Scale
SF	Semantic Fluency Test
SIMFER	Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa
SIN	Società Italiana di Neurologia
SINC	Società Italiana di Neurofisiologia Clinica
SINdem	Associazione autonoma aderente alla SIN per le demenze
SINP	Società Italiana di Neuropsicologia
SIPF	Società Italiana di Psicofisiologia e Neuroscienze Cognitive
SIRN	Società di Riabilitazione Neurologica
SMD	standardized mean difference (differenza tra medie standardizzata)
SNC	Sistema nervoso centrale
SoF	Summary of Findings
SPAN	Società degli Psicologi nell'Area della Neuropsicologia
sv-PPA	semantic variant Primary Progressive Aphasia
tDCS	Transcranial Direct Current Stimulation
tES	Stimolazione elettrica transcranica
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation
TT	Token Test
TOMs	Therapy Outcome Measures
UC	Usual Care
VR	Virtual Reality
VRRS	Virtual Reality Rehabilitation System
WAB	Western Aphasia Battery

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLE LINEE GUIDA

Società proponente: Società Italiana di Neuropsicologia.

Membri del comitato tecnico-scientifico (CTS)

Nome/Cognome	Qualifica	Affiliazione
Costanza Papagno	Neurologa	Centro di Riabilitazione Neurocognitiva, Università di Trento
Luigi Trojano	Neurologo	Università della Campania “Luigi Vanvitelli”
Mirco Soda	Psicologo-Neuropsicologo	Azienda Sanitaria dell’Alto-Adige SABES-ASDAA
Stefano Cappa	Neurologo	IRCCS Mondino
Gabriele Miceli	Neurologo	Università di Trento
Cristina Romani	Psicolinguista-Neuropsicologa	Aston University
Davide Quaranta	Neurologo	Fondazione Policlinico Universitario Gemelli, Roma
Lucia Ferroni	Neurologa, Fisiatra	Az. USL Toscana nordovest
Teresa Difonzo	Psicologa	Policlinico Milano
Mauro Viganò	Logopedista	Structures Formelles du Langage (CNRS & Université Paris 8)

Panel di esperti

Nome/Cognome	Qualifica	Affiliazione	Società
Costanza Papagno	Neurologa, <i>Chair</i>	Centro di Riabilitazione Neurocognitiva, Università di Trento	SINP
Luigi Trojano	Neurologo	Università della Campania “Luigi Vanvitelli”	SINP
Mirco Soda	Psicologo, Neuropsicologo	Azienda Sanitaria dell’Alto-Adige SABES-ASDAA	SINP
Stefano Cappa	Neurologo	IUSS Pavia, IRCCS Mondino	SIN
Gabriele Miceli	Neurologo	Università di Trento	SIN
Cristina Romani	Psicolinguista	Aston University, Department of Psychology, College of Health and Life Sciences	AIP
Maria Luisa Gandolfi	Fisiatra	Università di Verona	SIRN
Michela Coccia	Fisiatra	Centro Clinico Nemo, Ancona	SIMFER
Lorella Algeri	Psicologa	SC Psicologia, ASST Papa Giovanni XXIII, BG	SPAN
Vincenzo Giorgio	Psicologo, Neuropsicologo	Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico di Bari	AISN
Simone Rossi	Neurologo	Università di Siena	SIPF, SINC
Mauro Viganò	Logopedista	SFL (CNRS & Université Paris 8)	FLI
Teresa Difonzo	Psicologa, rappresentante stakeholders	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Rappresentante Associazione Pazienti	AITA
Lucia Ferroni	Neurologa, Fisiatra	Dipartimento di Riabilitazione, Az. USL Toscana nordovest, Rappresentante Associazione pazienti	AITA
Davide Quaranta	Neurologo	Servizio di Neuroriabilitazione e Neuropsicologia, UOC di Neurologia, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli, Roma	SINdem

Simona Luzzi	Neurologa	Dipartimento di Scienze Neurologiche, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche	SINdem
Nicoletta Reale	Past-President	Rappresentante stakeholder Associazione pazienti	ALICe
Marcella Sovani	Logopedista	IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma	GIRN
Perla Massai	Terapista occupazionale	Clinica Riabilitazione Toscana, Montevarchi	AITO
Elena Gotti	Nurse Coach	Centro Clinico Nemo, Milano	FNOPI

Gruppo metodologico (*Evidence Review Team*)

Nome/Cognome	Affiliazione
Fabio Cruciani	Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1 Regione Lazio
Zuzana Mitrova	Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1 Regione Lazio
Rosella Saulle	Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1 Regione Lazio
Simona Vecchi	Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1 Regione Lazio

Revisori esterni

Dopo la stesura, la LG è stata valutata da un team di revisori esperti, che hanno fornito commenti, successivamente analizzati dai membri del panel.

Nome/Cognome	Qualifica	Affiliazione
Gianfranco Denes	Neurologo	A.IT.A
Anna Mazzucchi	Neurologa	SINP
Cristina Reverberi	Logopedista	Azienda USL IRCSS di Reggio Emilia

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Quesito clinico 1: Nel paziente con afasia da ictus il trattamento riabilitativo da parte di professionisti è più efficace rispetto ad un trattamento con personale non specializzato?

Qualità delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel paziente con afasia da ictus si suggerisce il trattamento riabilitativo logopedico da parte di professionisti, rispetto al trattamento di vario tipo con personale non specializzato.	Condizionata a favore dell'intervento del professionista.

Quesito clinico 2: Nel paziente con afasia da ictus in fase cronica (almeno 6 mesi dall'evento) il trattamento logopedico da parte di professionisti è più efficace rispetto a nessun trattamento?

Qualità delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel paziente con afasia da ictus in fase cronica si raccomanda il trattamento riabilitativo logopedico rispetto a nessun trattamento.	Forte a favore dell'intervento riabilitativo

Quesito clinico 3: Nel paziente con afasia da ictus il trattamento con neuromodulazione non invasiva (transcranial Direct Current Stimulation- tDCS o transcranial magnetic stimulation - TMS) in combinazione con il trattamento logopedico è più efficace rispetto al solo trattamento logopedico?

Qualità delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel paziente con afasia da ictus si suggerisce di associare il trattamento con neuromodulazione non invasiva al trattamento riabilitativo logopedico.	Condizionata a favore dell'intervento combinato.

Quesito clinico 4: Nel paziente con afasia progressiva il trattamento con neuromodulazione non invasiva (transcranial Direct Current Stimulation- tDCS o repetitive Transcranial Magnetic Stimulation - rTMS) in combinazione con il trattamento logopedico è più efficace rispetto al solo trattamento logopedico?

Qualità delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel paziente con afasia progressiva si suggerisce il trattamento con neuromodulazione non invasiva con Transcranial Direct Current Stimulation- tDCS in combinazione con il trattamento logopedico o il solo trattamento logopedico	Condizionata a favore sia dell'intervento che del confronto

INTRODUZIONE E RAZIONALE

Per afasia si intende un disturbo acquisito del linguaggio conseguente a un danno cerebrale. Il danno responsabile dell'afasia può essere legato ad una lesione focale come nel caso di ictus, tumore o trauma, o essere conseguenza di un disturbo degenerativo. L'afasia su base degenerativa, se presente in un contesto di buona conservazione delle altre funzioni cognitive, è chiamata afasia primaria progressiva.

Il disturbo afasico può comprendere sia difficoltà espressive (nella produzione di parole e frasi) che ricettive (nella comprensione di parole e frasi) e può assumere una grande varietà di forme, con conseguente potenziale necessità di approcci riabilitativi individualizzati, centrati sulle particolari difficoltà di ciascun paziente.

Alcuni segni di deficit linguistico sono spesso associati fra loro. I gruppi di sintomi (sindromi afasiche) di riscontro più frequente nella pratica clinica sono:

- Afasia di Broca, caratterizzata da disturbi morfo-sintattici. Sono presenti difficoltà nella costruzione (e spesso nella comprensione) di frasi, ed il linguaggio può essere ridotto ad una serie slegata di parole di contenuto (nomi, verbi) con una mancanza di parole funzionali di connessione (preposizioni, articoli, pronomi, verbi ausiliari, etc.). Questa forma di afasia è spesso associata a disartria - difficoltà articolatorie-motorie che distorcono sistematicamente l'eloquio, indipendentemente dal contesto linguistico.
- Afasia anomica (o afasia *nominum*), caratterizzata da difficoltà nel recupero delle parole con conseguenti pause dell'eloquio, circonlocuzioni, e produzione di termini generici. In alcuni casi le difficoltà di recupero delle parole nel vocabolario sono selettive, mentre in altri casi sono presenti anche difficoltà nella comprensione del significato delle parole.
- Afasia di Wernicke, caratterizzata da difficoltà di comprensione delle parole, solitamente associata ad errori nella produzione, consistenti in parafasie semantiche (sostituzione della parola-bersaglio con termini errati ma concettualmente vicini), parafasie verbali (produzione di parole senza relazioni apparenti -concettuali o fonologiche- con la parola-bersaglio), parafasie fonemiche (produzione di sequenze di fonemi, errate ma simili a quelle della parola-bersaglio) e talora neologismi (sequenze di suoni che non corrispondono a parole della lingua e non hanno una relazione apparente con la sequenza di suoni corrispondente alla parola-bersaglio).

- Afasia di Conduzione, caratterizzata dalla produzione di parafasie fonemiche nella ripetizione e nel linguaggio spontaneo. Negli errori tipici di questa forma i suoni delle parole-bersaglio sono sostituiti, elisi o più raramente trasposti o erroneamente inseriti.
- Gergoafasia, caratterizzata da distorsioni fonologiche così marcate da rendere spesso la parola intesa non riconoscibile. In questa forma l'eloquio può essere caratterizzato dalla produzione ripetuta di non-parole idiosincratiche.
- Aprassia verbale, caratterizzata da difficoltà di programmazione articolatoria con disprosodia, errori fonetici e semplificazioni fonemiche e sillabiche.

Al di là della classificazione clinica, i disturbi del linguaggio possono assumere molte forme diverse: i disturbi che caratterizzano le sindromi afasiche si presentano in diverse combinazioni nelle persone con afasia (PCA); i disturbi nel linguaggio orale sono solitamente associati a disturbi nel linguaggio scritto; le difficoltà linguistiche della stessa persona si modificano nel corso della storia clinica. Data la varietà di segni neurologici e linguistici, solo un approccio professionale può garantire una diagnosi puntuale e una riabilitazione mirata. Ciò è vero non solo perché, come detto, la costellazione di sintomi afasici cambia fra una persona e l'altra, ma anche perché un disturbo apparentemente identico può avere cause diverse in diversi individui. Valga qui l'esempio dell'anomia. La difficoltà di trovare le parole è il disturbo più comune nell'afasia, ma in alcuni casi dipende da un deficit selettivo del lessico mentale (la persona conosce 'tutto' della parola da produrre, tranne la sequenza di suoni corrispondente), ed in altri dalla perdita di conoscenze concettuali (la persona non trova la parola giusta perché non riesce a metterne a fuoco il significato). Protocolli logopedici basati sulla semplice ripetizione delle parole danneggiate sono sufficienti a ridurre difficoltà del primo tipo, ma non del secondo; al contrario, protocolli basati sull'analisi sistematica dei significati sono necessari nel secondo caso, ma inutili nel primo.

Data la varietà dei disturbi afasici e delle cause sottostanti, la prima valutazione clinica del neurologo/neuropsicologo/logopedista deve essere seguita da una valutazione formale, effettuata mediante la somministrazione di batterie standardizzate di prove. Alcune di queste hanno come obiettivo la classificazione del paziente all'interno di una delle categorie tradizionali elencate precedentemente (Western Aphasia Battery, versione italiana (Villardita et al., 1984); Aachener Aphasie Test (AAT, Luzzatti et al., 1996); e, per pazienti poliglotti, BAT (Bilingual Aphasia Test, in versione italiana, Paradis & Canzanella, 2001; 2002). Altre batterie

si concentrano sui disturbi di specifici compiti (Esame del Linguaggio, Ciurli et al.,1996). Altre batterie, infine, purtroppo non standardizzate, si focalizzano sull'identificazione dei meccanismi linguistici compromessi in ciascun soggetto (B.A.D.A. (Batteria per l'analisi dei disturbi afasici; Miceli et al, 1994; Miceli et al.,2002), ENPA (Esame Neuropsicologico per l'Afasia, Capasso & Miceli, 2001). I risultati emersi dalle valutazioni formali (che possono differire in base agli obiettivi della batteria di esame utilizzata) devono poi essere interpretati e tradotti in protocolli riabilitativi affidati al riabilitatore, che deve condividerli e concordarli con la persona afasica e con il suo ambiente familiare e lavorativo.

L'inquadramento diagnostico

La valutazione dell'afasia comporta un complesso procedimento diagnostico che mira a determinare le difficoltà manifestate da una PCA, misurandone la gravità e le caratteristiche sottostanti, nonché l'impatto sulle capacità comunicative e di vita quotidiana. Essa permette inoltre di monitorare i cambiamenti che si realizzano, sia come recupero spontaneo, sia come effetto di un trattamento riabilitativo (Basso, 2005).

Come visto nei paragrafi precedenti, l'afasia può compromettere in modo diverso le capacità linguistiche, compromettere o risparmiare unità funzionali diverse in diverse PCA, e causare deficit di diversa gravità. Ai deficit strettamente linguistici si possono inoltre associare deficit cognitivi non-linguistici, quali difficoltà di attenzione, di memoria e/o delle funzioni esecutive oppure si possono associare altri disturbi della produzione verbale, quali la disartria o l'aprassia articolatoria (Cubelli, 2019). Data l'alta variabilità dei sintomi che l'afasia può presentare, per riuscire ad intercettare tutte le sfumature che il disturbo può assumere, non è sufficiente valutarne un solo aspetto, ma è necessario utilizzare un quadro di riferimento multidimensionale che tenga in considerazione le alterazioni strutturali e quelle funzionali, e le loro ripercussioni sulle attività e sulla partecipazione sociale del soggetto colpito, tenendo altresì presenti i fattori ambientali e personali (Threats & Worrall, 2004).

Numerosi sono i sistemi di classificazione che, dagli studi classici ad oggi, sono stati utilizzati per descrivere la varietà di presentazioni che l'afasia può assumere (per una rassegna: Hillis 2015, Raymer & Rothi, Luzzatti 2018). La tradizionale descrizione dei disturbi del linguaggio fondata sulla dicotomia tra deficit espressivi, in seguito a lesioni frontali sinistre, e deficit di decodifica, per lesioni temporali sinistre, ha lasciato il passo ad una classificazione dei problemi di linguaggio più efficace, basata sull'analisi degli aspetti qualitativi della

produzione spontanea e che divide le afasie che presentano un eloquio fluente (produzione normale o abbondante) da quelle che presentano invece un eloquio non fluente (produzione lenta e faticosa). Sulla base di tale classificazione e sulla base dei profili di danno delle singole componenti linguistiche (fonologia, semantica, lessico, morfosintassi), sono state descritte le differenti sindromi afasiche già riportate in precedenza. Il dibattito scientifico degli ultimi 30 anni ha tuttavia evidenziato come non sempre l'insieme di sintomi osservati in alcuni pazienti sia inquadrabile all'interno di una singola categoria sindromica, oppure ancora, come all'interno della stessa categoria diagnostica vengano classificati pazienti che non presentano gli stessi sintomi. Descrizioni più dettagliate delle unità funzionali compromesse e residue, ricavate grazie all'utilizzo dei modelli cognitivi di funzionamento normale del linguaggio (per una rassegna: Basso, 2005; Hillis, 2015), permettono una miglior definizione e interpretazione del disturbo afasico.

In considerazione di questi elementi, nel procedimento diagnostico necessario alla valutazione di un paziente afasico, vengono solitamente distinti differenti livelli di valutazione delle difficoltà, che vengono utilizzati con differenti finalità. La valutazione neurolinguistica si concentra sull'esame delle capacità linguistiche (produzione, comprensione e ripetizione) nelle diverse modalità (linguaggio orale e scritto) allo scopo di classificare il disturbo osservato nei quadri sindromici, utili a facilitare la comunicazione tra clinici o a costituire gruppi di soggetti a scopi di ricerca (Luzzatti, 2019). La valutazione psicolinguistica (o neuropsicologica del linguaggio) si pone invece l'obiettivo di individuare il locus funzionale dell'unità di elaborazione danneggiata, sulla base dei modelli cognitivi di funzionamento normale, al fine di implementare un programma riabilitativo mirato alle caratteristiche del deficit (Gilardone & Monti, 2019). Infine, la valutazione pragmatica pone enfatica il ruolo dell'ambiente sociale e delle abilità di comunicazione all'interno di questo, proponendo scale di valutazione rivolte alle abilità comunicative in contesti di vita quotidiana, indici di partecipazione sociale e qualità della vita (Holland & Elman, 2020).

Sul piano concreto, la valutazione dell'afasia viene svolta attraverso differenti fasi, che comprendono il colloquio clinico, mirato alla ricostruzione della storia clinica e personale del paziente, l'osservazione dell'eloquio spontaneo in un contesto interattivo e comunicativo informale e la somministrazione di specifiche prove formali, atte ad analizzare le abilità del soggetto in compiti di denominazione, comprensione, lettura, scrittura, ripetizione e decisione lessicale, in differenti modalità (orale e scritta) e con differenti tipi di stimolo (fonemi, grafemi, parole, non-parole o frasi), bilanciati sulla base di differenti caratteristiche lessicali o

sublessicali (es. lunghezza, frequenza d'uso, caratteristiche della conversione sublessicale). Per riuscire ad individuare e misurare le sfaccettature che il deficit afasico potrebbe presentare, possono essere utilizzati molti test formali con differenti finalità (per una rassegna si veda Whitworth et al.,2014). Gli strumenti spaziano da test dell'efficienza delle differenti abilità linguistiche a misure funzionali dell'impatto del disturbo sulle abilità di comunicazione nella vita reale; da singoli test di valutazione di alcuni specifici aspetti del linguaggio a batterie estensive di valutazione di tali abilità. L'obiettivo consiste nell'identificare le prestazioni devianti o patologiche separandole da quelle normali (Capitani & Laiacona, 2011). La scelta di un particolare test dipende generalmente dalla prospettiva teorica dell'esaminatore, dalla sua esperienza, dagli obiettivi della procedura di valutazione, dalle caratteristiche della persona con afasia, dall'ambiente di valutazione e dal tempo e dalle risorse disponibili (Kerr, 2018, Cubelli, 2019, Lezak, 2004).

L'inquadramento dei disturbi del linguaggio andrebbe inserito in una visione globale del funzionamento cognitivo del paziente. Dovrebbe dunque includere anche prove neuropsicologiche non-linguistiche, volte a valutare l'efficienza dei processi attentivi (Varkanitsa et al.,2023), della memoria di lavoro (Gilardone et al.,2022) e delle funzioni esecutive (Schumacher et al.,2022) del paziente, così da permettere adeguate interpretazioni delle osservazioni e dei risultati dei test.

Non da ultimo, l'interazione con il caregiver di riferimento può permettere la raccolta di informazioni circa l'anamnesi, l'uso premorbo del linguaggio orale e scritto della PCA, il contesto entro il quale si manifestano i deficit, nonché l'impatto che il disturbo di linguaggio ha avuto nella vita del soggetto (Cubelli, 2019).

Il ruolo dei professionisti coinvolti nella riabilitazione della persona afasica non si limita quindi agli aspetti puramente tecnici. Trascorsa la fase acuta della malattia neurologica, il riabilitatore è la persona che trascorre più tempo accanto al paziente, ed ha quindi un ruolo centrale anche nel motivarlo e coinvolgerlo nel trattamento. Non a caso, interventi introdotti recentemente sottolineano l'importanza della partecipazione del paziente. Essi fanno riferimento al modello bio-psico-sociale della Classificazione internazionale del funzionamento, della disabilità e della salute (ICF) (Iacono et al., 2004) sviluppato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che mette al centro non tanto la disabilità quanto lo stato di benessere e di integrazione sociale della persona con disabilità. In questo contesto, anche la promozione del benessere entra a far parte dei compiti del riabilitatore, che è coinvolto in attività di *counselling* rivolte ai familiari, oltre che

al paziente, e mirate a ridurre lo stress psicologico e il carico emotivo correlato all'impegno assistenziale (Flosi & Consolmagno, 2013).

Per lungo tempo il trattamento riabilitativo si è basato sull'interazione diretta in presenza fra un terapeuta e un paziente, senza che fossero imposte limitazioni specifiche alla durata o alle modalità del trattamento. Con il passare del tempo diverse spinte, talora contrastanti (l'aumento della richiesta di riabilitazione, la progressiva riduzione dei fondi pubblici dedicati al welfare, lo sviluppo delle tecnologie informatiche, il progresso delle neuroscienze, la maggior consapevolezza dei deficit cognitivi nella popolazione e, non ultima, la recente pandemia) hanno portato in primo piano problematiche a lungo trascurate.

Numerosi studi di revisione mostrano che la logopedia è efficace nel ridurre le difficoltà linguistiche di persone con afasia (Brady et al., 2016; Breitenstein et al., 2017; Husak et al., 2023), specialmente se la pratica riabilitativa è quantitativamente sufficiente (Carpenter & Cherney, 2016; Leff & Howard, 2012; Thomas et al., 2020). Numerosi aspetti rimangono tuttavia poco indagati. Ne accenniamo solo alcuni.

Quando e chi trattare

La causa più comune di afasia è un ictus ischemico o emorragico. Il recupero spontaneo è massimo nei primi tre mesi dopo l'evento acuto, e si ritiene largamente concluso dopo sei mesi. Non è chiaro se sia vantaggioso iniziare la logopedia immediatamente dopo l'evento acuto o se un periodo limitato di attesa, che offre la possibilità di un maggior recupero fisico e di una migliore accettazione emotiva del danno, sia accettabile o addirittura preferibile (per una revisione vedi Nouwens et al., 2015; per vantaggi del trattamento precoce vedi Roberts et al., 2022, per la mancanza di vantaggi vedi Nouwens et al., 2017). Superata la fase acuta, il riapprendimento di rappresentazioni e processi linguistici è lento e dipende da variabili biologiche (età, estensione della lesione, interruzione delle connessioni tra regioni lese ed altre con cui lavoravano sinergicamente; patologie concomitanti) e personali (stato emotivo, motivazione). Risultati in letteratura suggeriscono che i processi di recupero non hanno una scadenza temporale, e che il recupero può continuare anche per anni dopo l'evento acuto (Pierce et al, 2019; Stark & Warburton, 2016). Nelle patologie vascolari resta da chiarire se un intervento logopedico offra anche in fase cronica vantaggi significativi rispetto alle opportunità di riapprendimento offerte dalla vita quotidiana.

Un disturbo afasico può insorgere anche nel corso di condizioni neurodegenerative (afasia primaria progressiva). Nella fase iniziale di queste malattie il disturbo del linguaggio è isolato, e solo successivamente si associano ad esso altri deficit cognitivi. In queste patologie, che hanno un andamento inevitabilmente progressivo, l'obiettivo del riabilitatore è mantenere il più a lungo possibile l'autonomia comunicativa del paziente. In linea di massima, all'afasia primaria progressiva si applicano attualmente interventi analoghi a quelli usati nell'afasia post-stroke, che differiscono in relazione alla variante di afasia primaria progressiva riscontrata nel paziente (non fluente, semantica o logopenica) (Centorrino, 2013). Nell'afasia primaria progressiva è importante capire se la logopedia possa invertire o ritardare l'evoluzione della malattia. Studi che hanno confrontato le prestazioni dello stesso paziente prima e dopo il trattamento documentano la possibilità di riapprendere parole perdute e di mantenerle per significativi periodi di tempo (per una revisione vedi Jokel, 2022). Questi risultati suggeriscono l'opportunità di includere anche questi pazienti in trattamenti logopedici finalizzati al recupero e mantenimento di parole e frasi particolarmente significative.

Il setting del trattamento.

La logopedia tradizionale consiste in sessioni individuali in cui un logopedista interagisce con un paziente in presenza. Dato che questo *setting* è il più costoso per il sistema sanitario e che i finanziamenti dei sistemi di *welfare* sono ovunque in riduzione progressiva, sono stati utilizzati anche altri approcci. Uno di questi è costituito dalle terapie di gruppo, in cui un logopedista media la comunicazione di un gruppo di pazienti. La partecipazione in un gruppo riduce il senso di isolamento/inadeguatezza e permette ai pazienti di socializzare, condividere esperienze e aiutarsi l'un l'altro. Le terapie di gruppo mirano a sostenere il soggetto afasico ed il *caregiver* stimolandone le attività comunicative in un contesto partecipativo che include situazioni più ecologiche e complesse di quelle possibili in una seduta individuale. Terapie di gruppo e terapie conversazionali possono favorire le capacità di comunicare in contesti di vita quotidiana (Trombetti & Flosi, 2013; Ciancalosi et al., 2013). Gruppi di *conversazione* non sono però indicati per pazienti con afasia grave o in fase avanzata (vedi Elman, 2007; Lanyon et al., 2013; Rose & Attard, 2015). In questi casi anche una terapia di gruppo deve essere strutturata e includere esercizi specifici e ripetuti, magari incorporati in condizioni di gioco in cui più pazienti possono partecipare contemporaneamente (CIAT/CILT: Pulvermüller et al., 2001; Zhang et al., 2017; giochi da tavolo: Romani et al., 2019). In un'ottica finalizzata al taglio dei costi del

trattamento riabilitativo sono stati tentati anche protocolli in cui il trattamento (specialmente nel caso di terapie di gruppo) non è stato affidato a professionisti, ma a volontari che avevano seguito protocolli di formazione gestiti da professionisti (vedi ad esempio David et al., 1982; Marshall et al., 1989).

Grazie allo sviluppo delle comunicazioni via Internet, e sotto lo stimolo del distanziamento sociale imposto dalla pandemia Covid, trattamenti ‘uno a uno’ sono sempre più spesso somministrati anche a distanza. In queste circostanze, il paziente afasico interagisce col terapeuta *online* via computer. In alternativa, l’interazione può avvenire *offline* (il terapeuta invia esercizi al paziente, che li completa e li invia al terapeuta, che valuta le sue prestazioni e restituisce la sua valutazione). Meccanismi analoghi favoriscono la diffusione di programmi computerizzati, che offrono opportunità di pratica del linguaggio alle persone afasiche. Questi programmi contengono esercizi indicati per disturbi di diverso tipo e gravità e si sono dimostrati efficaci nel ridurre il deficit linguistico (Palmer et al., 2019; Spaccavento et al., 2021; Zheng et al., 2016). Uno svantaggio di questi programmi è la limitatezza del *feedback*, ma programmi di nuova generazione incorporano *software* di riconoscimento vocale che possono stabilire se la risposta prodotta dal paziente è giusta (per esempi di *software* per la riabilitazione della afasia in Inglese v. Tactus, Step-by-Step, React2, Constant therapy).

Il contenuto del trattamento.

Alcuni interventi riabilitativi sono mirati al recupero delle funzioni linguistiche. Si basano su un’analisi accurata, tramite test neuropsicologici, delle componenti linguistiche (fonologia, lessico, semantica e sintassi; linguaggio orale e scritto; produzione e comprensione). Individuate le componenti deficitarie si impostano esercizi di tipo linguistico, mirati alla riduzione del deficit osservato (Basso & Chialant, 1992; Basso, 2005; Boscarato & Modena, 2013). L’efficacia del trattamento viene poi valutata somministrando nuovamente i test neuropsicologici iniziali.

Altri interventi prescindono da aspetti linguistico-formali e mirano al miglioramento della comunicazione. Si tratta di terapie pragmatico/conversazionali, in cui l’obiettivo principale è la conversazione, e più in generale la capacità di trasmettere informazioni all’interlocutore, nel modo più naturale possibile (Trombetti & Flosi, 2013; Flosi, 2013; Flosi, 2021). Con tecniche più o meno strutturate, si applicano strategie che portano il paziente a selezionare gli elementi da comunicare (i più efficaci in relazione al contesto) anche ricorrendo a strumenti alternativi di comunicazione, quali gesti, disegni, tabelle comunicative e strumenti tecnologici

(“Promoting Aphasics Communicative Effectiveness - PACE” (Carlomagno, 1989; Carlomagno, 2002); “Augmentative and Alternative Communication” (AAC), Beukelman & Light, 2020).

Altri interventi sfruttano elementi prosodici e tratti sovra-segmentali ritenuti di pertinenza dell’emisfero destro, come la Melodic Intonation Therapy (MIT) (Albert et al., 1973; Cortese et al., 2015) e il Metodo Verbo-tonale (Flosi, 2004). Essi usano aspetti della comunicazione extra-verbale per instaurare la comunicazione verbale-linguistica mediante *feedback* acustico. La Constraint-Induced Aphasia Therapy – CIAT (Pulvermüller & Roth, 1991) privilegia il linguaggio orale come unico canale di comunicazione scoraggiando l’uso di strategie compensative di comunicazione.

Uno strumento tecnologico con un notevole potenziale ma al momento senza evidenze scientifiche di applicabilità ed efficacia è la realtà virtuale (*Virtual Reality, VR*), che permette ai pazienti di relazionarsi in ambienti artificiali diversi da quello in cui si trovano fisicamente (Gallace & Massetti, 2022), interagire con gli *avatar* di altre persone - incluso il riabilitatore - e muoversi in diversi luoghi (il ristorante, il supermercato, ambienti naturali ricreati al computer).

Vi sono poi tentativi di trattamento non consolidati, come gli *occhiali prismatici*: si è osservato che l’esecuzione di un compito di adattamento con occhiali prismatici induce un’attivazione dell’emisfero cerebrale verso cui è deviato il campo visivo (che normalmente viene deviato di 20°) (Tsujiimoto et al., 2019). L’attivazione così ottenuta è analoga a quella indotta con la stimolazione elettrica transcranica (v. oltre) e si protrae per circa 90 minuti. L’ipotesi che in questo intervallo di tempo gli esercizi effettuati siano più efficaci è stata sperimentata anche in PCA (Turriziani et al., 2021).

Va infine menzionata l’*arteterapia*. Applicata inizialmente in ambito infantile e psichiatrico, se ne sta recentemente delineando un possibile ruolo anche nella riabilitazione di persone adulte con deficit neurologici. L’arteterapia assume i connotati di un’esperienza ludica, in cui si è liberi di esprimersi attraverso le proprie possibilità senza ricevere giudizi, né condizionamenti. L’obiettivo non è “fare bene”, ma è comunicare pensieri ed emozioni. Questo aspetto della comunicazione, che nel caso dell’arte si orienta su una comunicazione di tipo emozionale, sembra essere particolarmente interessante per PCA che a causa del disturbo linguistico possono avere una ridotta capacità di comunicazione. L’arteterapia si caratterizza come un approccio di sostegno non-verbale, mediato da materiali artistici, basato sul presupposto che il processo creativo corrisponda ad un miglioramento dello stato di benessere della persona. Tra i mediatori artistici si annoverano

la danza, la musica, il teatro, la fotografia, la pittura, la lettura, il cinema (vedi ad esempio Weiss, 2012; Denicolai, 2015).

L'integrazione del trattamento logopedico con metodiche neurofisiologiche

Negli ultimi anni sono state introdotte nella ricerca neuroscientifica alcune tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva (*Non-Invasive Brain Stimulation*, NIBS), che sono in grado di modificare temporaneamente l'attività cerebrale. Mentre in soggetti sani vi è poca evidenza che queste tecniche migliorino l'apprendimento (vedi Westwood & Romani, 2017; Westwood et al., 2017), i risultati ottenuti in PCA sembrano più incoraggianti (per una revisione vedi Bucur e Papagno, 2019). Queste tecniche sono attualmente usate come integrazione del trattamento logopedico. Due metodiche NIBS hanno crescente applicazione in ambito neuroriabilitativo: la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) e la stimolazione elettrica transcranica (tES).

- La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) può inibire o eccitare un'area cerebrale. È usata soprattutto in pazienti con afasia cronica, globale o non fluente. Non esiste ancora un protocollo di stimolazione condiviso, né per quanto riguarda l'emisfero da stimolare, né per quanto riguarda il tipo di stimolazione da somministrare (eccitatoria o inibitoria).
- La stimolazione elettrica transcranica nella sua versione a corrente continua (*transcranial Direct Current Stimulation*, tDCS) è applicata nel trattamento dell'afasia (Pisoni, 2022). Come per la rTMS, non esistono ancora protocolli validati ed i dati disponibili sono eterogenei (Filippetti et al., 2021).

Quindi, per riassumere, la riabilitazione della persona con disturbi del linguaggio pone al professionista scelte complesse che riguardano aspetti fondamentali, come il tipo di trattamento, l'integrazione fra trattamenti, la modalità, durata e intensità del trattamento. Di fronte a queste scelte il riabilitatore non ha punti di riferimento chiari e le sue decisioni sono affidate all'esperienza personale (o a quella del gruppo in cui è inserito), o a parametri stabiliti nel contesto di un protocollo sperimentale in atto.

La letteratura dà al singolo operatore un aiuto limitato. La ricerca sulla riabilitazione è in continua espansione ed ogni professionista accede ad un numero limitato di lavori sperimentali, che per lo più studiano

caratteristiche specifiche del disturbo afasico, selezionando un numero limitato di partecipanti e in modo non casuale.

A livello clinico, una delle implicazioni negative di questo stato di cose è l'estrema diversità della gestione del trattamento della persona afasica nel nostro Paese, tale che in alcune aree la riabilitazione è fornita in modo non dissimile da altre realtà europee, mentre in altre non è di fatto possibile accedervi all'interno del Sistema Sanitario Nazionale, come segnalato anche dalle organizzazioni dei pazienti e delle loro famiglie.

Per iniziare ad ovviare a queste problematiche ci è sembrato necessario analizzare la letteratura per cercare di dare una risposta complessiva ad alcune domande critiche, tenendo conto non solo e non tanto dei risultati del singolo esperimento, quantunque convincenti, quanto dei risultati che emergono dall'insieme degli studi che hanno affrontato alcune dimensioni della riabilitazione della persona afasica.

Un'indicazione più puntuale su durata e intensità del trattamento riabilitativo consentirebbe non solo di avere una guida da seguire nella pratica clinica ma anche di effettuare un'analisi dei costi di gestione sanitaria. Per gli operatori del settore (logopedisti, psicologi, medici neurologi e fisiatristi), che insieme alle persone con afasia ne saranno i fruitori, ma anche per le aziende sanitarie, sarebbe pertanto di estrema utilità poter sistematizzare queste conoscenze ed avere a disposizione delle linee guida che possano aiutare a compiere delle scelte terapeutiche appropriate, riducendo al minimo la variabilità delle decisioni cliniche legata alla mancanza di conoscenze e alla soggettività nella selezione dei trattamenti riabilitativi.

OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE DELLA LG

L'obiettivo di queste linee guida è definire quale debba essere la scelta appropriata degli operatori coinvolti nell'erogazione dell'intervento logopedico (q1) e individuare le tipologie di interventi da raccomandare in base alla loro efficacia nei pazienti adulti affetti da stroke e da afasia primaria progressiva che costituiscono il target primario. Inoltre, nel caso dei pazienti con afasia conseguente a ictus, è importante stabilire, come già osservato, se un intervento logopedico offra anche in fase cronica vantaggi significativi rispetto alle opportunità offerte dalla vita di tutti i giorni (q2). Infine, come sottolineato nel paragrafo precedente, di recente si sono sviluppate tecniche di neurostimolazione come integrazione al trattamento logopedico. Attualmente questi trattamenti combinati sono erogati solo a livello sperimentale: un obiettivo è quello di stabilire se mostrano una maggior efficacia rispetto al solo trattamento logopedico tale da suggerire una loro applicazione a livello di pratica clinica, sia nel caso dell'afasia post-stroke (q3) che nelle afasie primarie progressive (q4). Chiarire questi aspetti, comporterà benefici anche per i caregiver e per il sistema sanitario, rendendo più mirati gli interventi.

Secondo il Global Burden of Disease, Injuries and Risk Factors Study (GBD)(GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021), un imponente studio epidemiologico che ha coinvolto oltre 200 Paesi, l'incidenza a livello mondiale dello stroke è stata, nel 2019, pari a circa 12,2 milioni di nuovi casi, con una prevalenza globale di oltre 100 milioni. Questi dati, molto significativi, vanno considerati alla luce di due ulteriori osservazioni. Innanzitutto, lo stroke è causa di una significativa perdita di autonomia, con oltre 140 milioni di disability-adjusted life-years (DALYs) per anno. Dall'altra parte, la mortalità dovuta a ictus, grazie alle tecniche di rivascolarizzazione precoce (trombolisi sistemica e trombectomia meccanica) e, più in generale, al miglioramento dell'assistenza in fase acuta, si è ridotta in modo significativo (-36% sempre secondo lo studio GBD).

Appare dunque evidente che la presa in carico riabilitativa dei pazienti con esiti di stroke sia un tema di rilevanza per la salute pubblica. L'afasia rappresenta una delle sequele più comuni, e più disabilitanti, dell'ictus.

La frequenza di afasia conseguente a ictus varia in modo importante, tra i diversi studi, a causa di una serie di variabili, tra cui:

- patologia responsabile: ictus emorragico/o e ischemico, con alcuni studi che includono pazienti con emorragia subaracnoidea;

- popolazione: pazienti in fase acuta, subacuta o cronica; in regime di riabilitazione o a domicilio;
- tempo trascorso tra evento acuto e valutazione
- metodologia diagnostica: valutazione clinica o utilizzo di test standardizzati.

Secondo una recente metanalisi (Flowers et al., 2016) la prevalenza mediana dell'afasia in fase acuta sarebbe pari al 30% dei pazienti con ictus di qualunque origine; nei singoli studi la frequenza varia dal 9% (Caeiro et al., 2005) in pazienti con emorragia subaracnoidea, fino al 62% in pazienti con ictus ischemico valutati entro 3 ore dall'esordio dei sintomi (Jauss et al., 2007). Ovviamente la prevalenza aumenta quando si considerano studi centrati su soli pazienti con lesione emisferica sinistra (69%) (Miceli et al., 1981).

In fase cronica la frequenza di afasia è pari a circa il 34% dei pazienti con pregresso ictus. Anche in questo caso la prevalenza minore si osserva in pazienti con esiti di emorragia subaracnoidea (15%) (Anderson et al., 2006) e aumenta oltre il 50% in pazienti con eziologia ischemica o emorragica (Flamand-Roze et al., 2011). Un dato rilevante è rappresentato dalla persistenza del disturbo nel tempo. Tsouli e collaboratori (2009) in un ampio studio longitudinale, condotto su oltre 2000 pazienti, riportano una prevalenza di afasia pari a oltre il 20% dei pazienti sopravvissuti a 10 anni dopo lo stroke, con una prevalenza alla baseline pari al 35%. Per quanto riguarda le casistiche italiane, un'analoga riduzione di prevalenza è riportata dallo studio di Paolucci e collaboratori (2001), dal 42% alla baseline al 30% a distanza di un anno. Alcune evidenze suggeriscono che possano esserci lievi differenze nella prevalenza dell'afasia sulla base del sesso biologico, con una prevalenza per il sesso femminile, ma secondo un recente lavoro di meta-regressione questa differenza va ricondotta a differenze di età di insorgenza e gravità dell'ictus (Wallentin, 2018).

Sulla base di questi numeri, se si considera che il numero di ictus (di origine ischemica o emorragica) verificatisi in Italia nel 2019 (ultimo anno con statistiche consolidate) è pari a circa 86.000 (Fonte: Ministero della Salute) e applicando la percentuale stimata dalla metanalisi su citata (30%), possiamo stimare in circa 26000 il numero dei nuovi pazienti con afasia, 17000 dei quali presenteranno una persistenza del disturbo a distanza di dieci anni.

Al di là delle considerazioni sulla prevalenza del disturbo, l'afasia deve essere soprattutto considerata dal punto di vista del suo impatto prognostico e funzionale. I pazienti con afasia presentano un incremento di complicanze in fase acuta (Lazar & Boehme, 2017) e un maggior livello di dipendenza a distanza dall'evento. Gialanella e collaboratori (Gialanella et al., 2011) evidenziano il ruolo predittivo dell'afasia sul livello di

autonomia dal punto di vista motorio, cognitivo e della destinazione di dimissione (a domicilio o presso struttura residenziale). La presenza di afasia è inoltre associata a un aumento della spesa sanitaria nell'anno successivo all'evento acuto (Ellis et al., 2012).

La popolazione di pazienti con afasia rappresenta dunque un bacino ampio, probabilmente destinato a crescere al migliorare del livello di assistenza ai pazienti con ictus in fase acuta, e sul quale l'impatto del trattamento riabilitativo ha ricadute significative in termini funzionali.

La seconda condizione alla quale queste LG si rivolgono è rappresentata dalle Afasie Primarie Progressive (PPA). In queste patologie il disturbo del linguaggio è conseguente a un processo neurodegenerativo che investe regioni cerebrali critiche per diverse componenti del linguaggio. I dati epidemiologici sulle PPA sono relativamente limitati per due ragioni principali: la definizione della condizione in termini rigorosi (ancorché discussi) è relativamente recente; si tratta di condizioni rare e non facilmente diagnosticabili. Un recente studio multicentrico, condotto in nove nazioni europee, ha documentato un'incidenza di PPA pari a 0.61 casi/100000 persone/anno, con una lieve prevalenza per il sesso maschile (Logroscino et al., 2023), con una prevalenza di casi classificabili come non fluenti.

Allo stato attuale se ne riconoscono tre forme principali: variante semantica (sv-PPA), variante agrammatica non-fluente (nf/a-PPA) e variante logopenica (lv-PPA) (Gorno-Tempini et al., 2011). Le tre forme principali e i quadri "non classificabili" (comunemente inseriti sotto il termine di forme "miste") condividono la caratteristica fondamentale di un progressivo disturbo del linguaggio a carattere selettivo almeno nelle fasi iniziali del disturbo, che non determina una significativa riduzione dell'autonomia funzionale se non per gli aspetti direttamente mediati dal linguaggio. La classificazione delle PPA si basa sul profilo clinico dei disturbi del linguaggio osservati (produzione, comprensione, ripetizione, letto-scrittura) ed è supportata da dati provenienti dagli studi di neuroimmagine (risonanza magnetica e PET).

La sv-PPA si caratterizza per una perdita progressiva delle conoscenze semantiche; i principali disturbi sono rappresentati da anomia e difficoltà di comprensione di singole parole, più evidenti per parole e concetti non familiari e con bassa frequenza d'uso (Caine et al., 2009). Durante la progressione della malattia si osserva un deficit progressivo del riconoscimento degli oggetti, che porta, ad esempio, all'incapacità di utilizzare correttamente uno strumento (Mayberry et al., 2011). La sv-PPA è legata alla degenerazione della porzione anteriore del lobo temporale, in genere marcatamente prevalente a sinistra almeno all'esordio della patologia.

La nf/a-PPA è caratterizzata da eloquio forzato, disprosodico (cioè con un'alterazione dell'intonazione nella produzione delle frasi), con frequenti parafasie fonemiche, e agrammatismo. La comprensione di singole parole e di frasi semplici è conservata, mentre quella di frasi sintatticamente complesse tende a deteriorarsi nel tempo. Molti pazienti affetti da nf/a-PPA presentano segni indicativi di aprassia dell'eloquio (*Apraxia of speech*). In questo caso, la sede dell'atrofia è centrata sul giro frontale inferiore di sinistra (Mesulam et al., 2014).

I pazienti con lv-PPA, infine, presentano deficit di denominazione e difficoltà di ripetizione delle frasi, di regola in assenza di agrammatismo, aprassia dell'eloquio, o deficit della comprensione di parole (Gorno-Tempini et al., 2011). La lv-PPA è associata ad un'atrofia regionale nelle aree perisilviane posteriori e parietali inferiori nell'emisfero sinistro (Mesulam et al., 2014).

Anche se esistono evidenze di effetti positivi della riabilitazione del linguaggio nelle PPA (Henry et al., 2018), la natura progressiva della sindrome può causare una difficoltà all'accesso dei pazienti ai servizi di logopedia a causa di un atteggiamento negativo che spesso conduce a situazioni di isolamento e di depressione.

La riabilitazione dell'afasia è un settore estremamente complesso, nel quale spesso manca una adeguata formazione del personale sanitario e assistenziale, o peggio ancora degli esperti-non-competenti, e i metodi di trattamento utilizzati sono molteplici, diversi tra loro, non sempre integrati.

Questi interventi vengono scelti in relazione all'obiettivo riabilitativo principale in ogni fase del trattamento, avendo sempre presenti i seguenti possibili obiettivi:

- il recupero linguistico in senso stretto (deficit conseguente a lesione cerebrale nelle aree del linguaggio);
- il miglioramento della comunicazione (alterata a causa del deficit linguistico);
- il ripristino della partecipazione sociale (ridotta per le difficoltà di comunicazione);
- la promozione del benessere (che risente della carenza di interazioni sociali).

POPOLAZIONE TARGET

Come anticipato, le presenti LG considerano due tipologie di pazienti con afasia: pazienti adulti affetti da stroke (o ictus cerebri) e pazienti affetti da Afasia Primaria Progressiva. Non saranno considerate le forme di afasia dovute a trauma, tumore cerebrale o infezione del SNC perché provocano quadri molto complessi spesso complicati da disturbi comportamentali e di memoria (traumi cranici) o dalla difficile gestione terapeutica

generale del paziente (tumore e infezione) e comunque in generale non assimilabili alle lesioni vascolari come modalità di trattamento.

UTILIZZATORI TARGET DELLA LINEA GUIDA

Gli utilizzatori di queste linee guida saranno:

- ✓ medici di medicina generale
- ✓ logopedisti
- ✓ medici neurologi e neurofisiologi
- ✓ medici fisiatristi
- ✓ medici geriatri
- ✓ psicologi/neuropsicologi

METODI

Il processo di sviluppo delle raccomandazioni della presente LG ha seguito il Manuale Metodologico per la produzione di LG di pratica clinica sviluppato dal Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle cure (CNEC) (consultabile all'indirizzo: <https://www.iss.it/documents/20126/7949265/Manuale+Metodologico+-+marzo+2023.pdf/01f4bc8e-f3e6-66ec-bbe1-e80186908c6c?t=1679921943422>), il metodo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>; Guyatt et al., 2011) per la valutazione della qualità delle prove e la produzione delle tabelle di evidenza e di sintesi "Summary of Findings" (SoF) e la checklist AGREE per il reporting della LG (Brouwers et al., 2016). Le diverse fasi sono di seguito descritte.

Identificazione dei quesiti clinici e degli esiti

Sulla base della fattibilità e delle risorse disponibili, il Gruppo di Lavoro (GdL) ha concordato gli obiettivi e le aree tematiche sulle quali sviluppare i quesiti clinici, oggetto della LG.

Per le aree tematiche identificate e selezionate dal GdL, il gruppo Evidence Review Team (ERT) ha formulato una prima bozza dei quesiti clinici, utilizzando il framework PICO (patient, intervention, comparison and outcome), utile a rispondere a quesiti sull'efficacia di interventi. È quindi seguita una discussione, su piattaforma online, tra i componenti del Panel, la segreteria scientifica e l'ERT per evitare sovrapposizioni e assicurare coerenza tra i quesiti. È stata, quindi, elaborata una versione finale dei quesiti, approvata successivamente dal Panel, di seguito riportati:

Quesito 1. Nel paziente con Afasia da ictus il trattamento riabilitativo da parte di professionisti è più efficace rispetto ad un trattamento con personale non specializzato?

Quesito 2. Nel paziente con afasia da ictus in fase cronica (almeno 6 mesi dall'evento) il trattamento logopedico da parte di professionisti è più efficace rispetto a nessun trattamento?

Quesito 3: Nel paziente con afasia da ictus il trattamento con neuromodulazione non invasiva (Transcranial Direct Current Stimulation- tDCS o transcranial magnetic stimulation - TMS) in combinazione con il trattamento logopedico è più efficace rispetto al solo trattamento logopedico?

Quesito 4: Nel paziente con afasia progressiva il trattamento con neuromodulazione non invasiva (Transcranial Direct Current Stimulation- tDCS o transcranial magnetic stimulation - TMS) in combinazione con il trattamento logopedico è più efficace rispetto al solo trattamento logopedico?

Il dettaglio di ciascun PICO è riportato in Appendice (Appendici 1.1, 2.1, 3.1,4.1).

Per ogni quesito clinico è stata fornita al Panel una lista di esiti clinici e richiesto di valutarne l'importanza, utilizzando una scala da 1 a 9 punti. Sulla base del punteggio medio ottenuto, gli esiti sono stati classificati in "poco rilevanti" per il processo decisionale (punteggio 0-3); "importanti", ma non critici per il processo decisionale (punteggio 4-6); "critici" ai fini del processo decisionale (punteggio 7-9).

Per tutti i quesiti clinici, gli esiti classificati come critici sono stati i seguenti:

- Comunicazione funzionale (post-trattamento e al più lungo follow-up);
- Linguaggio recettivo: comprensione uditiva, comprensione della lettura (post-trattamento e al più lungo follow-up);
- Linguaggio espressivo: denominazione, scrittura, fluidità verbale, produzione narrativa e conversazione (post-trattamento e al più lungo follow-up);
- Tono dell'umore (post-trattamento e al più lungo follow-up);
- Qualità della vita (post-trattamento e al più lungo follow-up).

Revisione sistematica della letteratura

Le revisioni sistematiche (RS) sono state condotte secondo i metodi definiti dal gruppo internazionale Cochrane (Higgins et al., 2011) e dal GRADE Working group (<http://www.gradeworkinggroup.org>; Guyatt et al., 2011). Per la conduzione delle RS è stato seguito lo schema Preferred Reporting Items for the Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) (Page et al., 2021). Questa sezione riporta in dettaglio le varie fasi seguite per rispondere ai quesiti clinici identificati dal Panel.

Ricerca bibliografica e selezione della letteratura

Per l'identificazione degli studi per ogni PICO è stata condotta una ricerca sistematica della letteratura che rispondesse ai quesiti proposti sulle principali banche dati quali la Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL ed Epistemonikos. Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo. I limiti temporali ed eventuali filtri metodologici sono indicati, per ogni quesito, nelle strategie di ricerca riportate in Appendice.

Due revisori del gruppo ErT, indipendentemente, hanno eseguito lo screening dei titoli e degli abstract e la selezione dei full-text eleggibili per ogni singolo quesito; eventuali discordanze sono state risolte tramite con una discussione con altri revisori.

Raccolta, estrazione dei dati, valutazione della qualità e sintesi dei risultati

Due revisori del gruppo ErT hanno estratto indipendentemente i dati e valutato la qualità metodologica degli studi. Sono stati estratti i dati relativi alle caratteristiche dello studio, dei partecipanti, gli esiti studiati, le caratteristiche degli interventi a confronto. I dati sono stati riportati in tabelle di sintesi disponibili per ogni quesito clinico.

Nel caso di inclusione di revisioni sistematiche con meta-analisi, queste sono state considerate solo come fonti di studi.

In caso di valutazione di RCT, è stato valutato il rischio di distorsione (bias) utilizzando i criteri elaborati dalla Cochrane (Higgins et al., 2011) che permettono di esprimere un giudizio di alto rischio di distorsione, basso rischio o rischio non chiaro sulla modalità di conduzione degli studi. Gli aspetti da valutare hanno riguardato: i metodi utilizzati per generare la sequenza di randomizzazione cioè l'assegnazione dei pazienti ai bracci di trattamento e il mascheramento nell'assegnazione al braccio di trattamento o di controllo (selection bias); la cecità dei partecipanti e degli operatori sanitari che somministravano il trattamento (performance bias); la cecità di coloro che valutavano gli esiti (detection bias); le perdite al follow-up o le perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (attrition bias); la pubblicazione selettiva degli esiti (outcome reporting bias).

Nel caso di RS disponibili sono stati considerati i risultati della valutazione della qualità riportati dagli stessi autori delle RS.

Sintesi dei risultati

Dove possibile, è stata fatta una sintesi statistica (metanalisi) dei risultati, utilizzando il programma Review Manager (RevMan 5.4). Gli esiti votati dal panel sono esiti con misure continue. I dati continui sono stati espressi come differenze delle medie (MD) quando gli studi usavano le stesse scale o si trattava di un singolo studio oppure la differenza standardizzata delle medie (SMD) nel caso di esiti misurati con scale diverse. L'imprecisione è stata valutata in ogni risultato con intervallo di confidenza del 95% (IC 95%). Nelle meta-analisi sono stati utilizzati i punteggi dei valori finali (medie dei punteggi presi alla fine dell'intervento o al

follow-up). I risultati degli studi inclusi che hanno riportato solo punteggi di cambiamento rispetto al baseline (media dei cambiamenti al baseline) sono stati descritti narrativamente. È stato utilizzato un modello ad effetto fissi o un modello ad effetti random a seconda dell'intervento da valutare e l'eterogeneità statistica è stata valutata mediante i test statistici I^2 , Chi^2 e p .

I risultati delle metanalisi sono stati presentati graficamente in forest plot corredati di rischi di bias per ogni studio considerato.

Valutazione della qualità delle prove

La valutazione globale della qualità delle prove per singolo esito è stata valutata, laddove possibile, utilizzando il programma GRADEpro (<https://gradepro.org/>) e seguendo i criteri del metodo GRADE. I risultati sono stati presentati sia in tabelle GRADE delle evidenze che in tabelle di sintesi "Summary of Findings" (SoF) (Guyatt et al., 2011). In particolare, le tabelle SoF riportano i risultati quantitativi degli studi e della valutazione della qualità delle prove per ogni singola misura di esito considerata rispetto a 6 dimensioni: disegno di studio, rischi di bias degli studi inclusi, incoerenza (eterogeneità dei risultati dei singoli studi), non trasferibilità dei risultati, imprecisione e pubblicazione selettiva degli studi.

Secondo il metodo GRADE la qualità delle prove viene classificata in:

- Alta: ulteriori ricerche difficilmente possono cambiare i risultati sulla stima dell'effetto;
- Moderata: ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto;
- Bassa: ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto;
- Molto bassa: la stima dell'effetto è molto incerta.

Qualsiasi discordanza nella valutazione della qualità dei singoli studi e della certezza complessiva delle prove relative agli esiti considerati, è stata risolta attraverso una discussione tra revisori del gruppo ErT.

Per ciascun quesito clinico il gruppo metodologico ha condiviso con i membri Panel un documento finale con i risultati della revisione sistematica, le SoF e le Tabelle GRADE delle evidenze. I membri del Panel hanno revisionato il documento e, nel corso di riunioni via web, hanno proposto suggerimenti e modifiche e approvato il documento finale.

Dalla sintesi delle prove alla formulazione delle raccomandazioni

Sulla base delle prove disponibili e del bilancio tra benefici e rischi per gli interventi considerati, il CTS ha proposto ai membri del Panel una bozza di raccomandazione per ogni quesito clinico. In seguito ad un processo informale di raggiungimento del consenso è stato espresso un giudizio sulla forza e direzione delle raccomandazioni. Le raccomandazioni sono state discusse dal panel via web.

Al fine di garantire una corretta interpretazione del significato delle raccomandazioni formulate dal Panel, attraverso il metodo GRADE, si riportano di seguito alcune informazioni aggiuntive.

La forza della raccomandazione clinica viene graduata su due livelli, “raccomandazione forte” e “raccomandazione condizionata”, ciascuna delle quali ha delle implicazioni per i diversi destinatari/utilizzatori della raccomandazione (Neumann et al., 2016).

Le raccomandazioni “**forti**” sono riservate a situazioni in cui è probabile che la maggioranza delle persone che ricevono l’intervento oggetto della raccomandazione ottenga un beneficio superiore agli effetti indesiderabili (o viceversa per raccomandazioni negative).

Le raccomandazioni “**condizionate**” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni negative) ma vi è ancora rilevante incertezza. Una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali individui proporre il trattamento, considerando attentamente le peculiarità cliniche individuali e il contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori personali.

Di seguito sono descritte le diverse implicazioni di una raccomandazione forte (“il Panel raccomanda di...”) o condizionata (“il Panel suggerisce di...”) per i diversi destinatari/utilizzatori:

Raccomandazione Forte

Per i pazienti con diagnosi di afasia conseguente ad ictus o con diagnosi afasia progressiva primaria. Molte delle persone in questa situazione preferirebbero che venisse proposto quanto indicato nella raccomandazione e solo alcuni non lo vorrebbero.

Per i clinici. La maggioranza delle persone dovrebbe seguire quanto indicato nella raccomandazione. È probabile che non siano necessarie azioni/attività per il processo decisionale condiviso per aiutare i singoli individui a prendere decisioni coerenti con i propri valori e preferenze.

Per policy maker. Nella maggior parte dei casi, la raccomandazione può essere adottata per le decisioni di politica sanitaria. L'aderenza a questa raccomandazione potrebbe essere usata come criterio di qualità o indicatore di performance.

Per i ricercatori. La raccomandazione è supportata da evidenze robuste o altri giudizi attendibili, tali da rendere improbabile che ulteriori ricerche modifichino la raccomandazione. Talvolta, una raccomandazione forte si può basare su una qualità bassa o molto bassa delle prove. In questi casi, ulteriori ricerche potrebbero fornire informazioni importanti che potrebbero modificare la raccomandazione

Raccomandazione Condizionata

Per i pazienti con diagnosi di afasia conseguente ad ictus o con diagnosi afasia progressiva primaria. La maggioranza delle persone vorrebbe che si seguisse quanto suggerito dalla raccomandazione ma molti altri non lo vorrebbero. Potrebbero essere utili azioni/attività per il processo decisionale condiviso per aiutare le persone a prendere decisioni coerenti con i rischi e con i propri valori e preferenze.

Per i clinici. Poiché scelte differenti possono essere appropriate a seconda della singola persona, i clinici devono aiutare ciascun individuo a prendere la decisione che meglio riflette i rischi e suoi valori e preferenze. Azioni/attività per il processo decisionale condiviso potrebbero aiutare gli individui a prendere decisioni coerenti con i rischi e con i propri valori e preferenze.

Per policy makers. La pianificazione sanitaria necessita di un ampio dibattito pubblico con il coinvolgimento degli Stakeholder. Una valutazione della performance relativamente a quanto suggerito dalla raccomandazione dovrebbe assicurare che il processo decisionale sia appropriato e debitamente documentato.

Per i ricercatori. È probabile che la raccomandazione venga rafforzata (per futuri aggiornamenti o adattamenti) da ulteriore ricerca. Una valutazione delle condizioni e dei criteri (e dei relativi giudizi, prove e considerazioni aggiuntive) che hanno determinato la raccomandazione condizionata (piuttosto che forte) aiuterà a identificare possibili lacune nella ricerca.

Le raccomandazioni sono state integrate con considerazioni su sottogruppi di popolazione, considerazioni sull'implementazione e indicazioni sul loro monitoraggio e valutazione e priorità per la ricerca.

Nel caso di raccomandazione forte, a favore o contro un intervento, supportata da qualità delle prove bassa o molto bassa, il Panel ha provveduto a fornire delle giustificazioni.

RACCOMANDAZIONI

Quesito clinico 1: Nel paziente con Afasia da ictus il trattamento riabilitativo da parte di professionisti è più efficace rispetto ad un trattamento con personale non specializzato?

Razionale

Attualmente non vi sono linee guida che trasformino i dati di ricerca disponibili in raccomandazioni per guidare la decisione sul trattamento delle persone afasiche (Shrubsole et al. 2016). Esistono raccomandazioni dettagliate per il trattamento dei pazienti con ictus, all'interno delle quali si accenna brevemente al trattamento dei disturbi afasici del linguaggio, senza però entrare nel dettaglio delle caratteristiche del trattamento (v. per esempio National Clinical Guideline for Stroke, 2016). In questa situazione non sarebbe facile privilegiare una scelta, impegnativa anche dal punto di vista economico (il trattamento riabilitativo richiederebbe la presenza di personale specializzato), se una qualsiasi stimolazione, anche condotta da personale non qualificato, potesse portare agli stessi risultati. A questo proposito il primo quesito clinico, considerato che il trattamento logopedico ha un effetto positivo sul disturbo afasico, ha accertato se il trattamento debba essere svolto da persone professionalmente formate per il trattamento logopedico o possa essere svolto, con gli stessi risultati da personale non esperto. La prima soluzione potrebbe comportare una spesa maggiore ma potrebbe produrre un esito migliore.

Letteratura valutata

La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di una revisione sistematica (Brady et al., 2016) e di 5 studi RCT (corrispondenti a 6 pubblicazioni) (BigCACTUS 2019; Maresca et al., 2019; Rose et al., 2022; Spaccavento et al., 2021; Zhang et al., 2021) pubblicati successivamente alla RS (dal 2015 ad agosto 2022). In Appendice QC1 sono riportati il processo di selezione degli studi (Figura 1 e 2), gli studi esclusi e i motivi di esclusione (tabella 1).

Brady et al., 2016 ha incluso 57 studi RCT che valutavano l'efficacia sia di un trattamento logopedico (Speech-Language Therapy) rispetto ad altri o nessun trattamento sia la terapia fornita/erogata da professionisti rispetto al trattamento fornito/erogato da volontari. Per quest'ultimo confronto sono stati selezionati cinque studi RCT

che includevano 346 pazienti afasici (ACTNow 2011; CACTUS 2013; David et al., 1982; Meinzer et al., 2007; Wertz et al., 1986). Gli ulteriori cinque RCT identificati con l'aggiornamento della ricerca includevano 586 partecipanti a prevalenza maschile (65,2%) con un'età media pari a 58,7 anni (tra i 51 e i 64 anni circa).

Gli interventi inclusi tra quelli erogati dai professionisti erano terapie logopediche tradizionali, Constraint induced therapy, Multimodality Aphasia Therapy o Usual Care, definita come terapia logopedica mediata da terapeuti. Il gruppo di confronto era rappresentato da interventi autosomministrati/autogestiti o somministrati da personale non specializzato, Melodic Intonation Therapy, Usual Care, non definita come trattamento somministrato da professionisti (es. homeworks, wordbooks, ecc) o supporto sociale erogato da non professionisti.

Gli esiti considerati negli studi sono stati:

- Comunicazione funzionale (post-intervento e follow-up a 3 mesi) valutata con: CETI, Functional Communication Profile e TOMs.
- Linguaggio recettivo (post-intervento e follow-up a 3 mesi):
 - Comprensione uditiva valutata con: AAT comprehension, CAT, BDAE sequential commands, Token Test.
 - Comprensione della lettura valutata con AAT, BDAE words recognition, CAT, Reading comprehension aphasia battery.
- Linguaggio espressivo (post-intervento e follow-up a 3 mesi):
 - Denominazione valutata con: AAT naming, BDAE objective naming, Compare naming battery, Object and Naming Battery, PICA verbal
 - Scrittura valutata con: AAT written language, CAT, PICA graphic
 - Fluenza valutata con: BDAE spontaneous speech fluency
- Qualità della vita valutata con: SAQOL

In Appendice QC1 è riportata una sintesi delle caratteristiche degli studi inclusi e i risultati della valutazione della qualità.

I risultati delle meta-analisi condotte per ogni esito critico sono riportati nei forest plot in Appendice QC1 e nella Summary of Findings Table (SoF) riportata di seguito. In generale, per la maggior parte degli esiti critici, gli studi non hanno riportato differenze significative né a favore dei trattamenti erogati/somministrati da professionisti, né a favore degli interventi non specializzati erogati/somministrati da personale non professionista. Il solo esito con un effetto significativo a favore degli interventi da parte di personale non specializzato era la comprensione uditiva (qualità delle prove molto bassa). In generale, per tutti gli esiti, la certezza delle prove è risultata da bassa a molto bassa.

Summary of findings (SoF). Confronto trattamento riabilitativo da parte di professionisti rispetto a intervento con personale non specializzato

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con trattamento con personale non specializzato	Rischio con il trattamento riabilitativo da parte di professionisti			
Comunicazione funzionale valutato con: AAT spontaneous speech, CETI, Functional Communication Profile	-	SMD 0.02 SD maggiore (0.17 inferiore a 0.2 maggiore)	-	487 (4 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}
Comunicazione funzionale - follow-up valutato con: CETI, Functional Communication Profile follow up: 3 mesi	-	SMD 0.01 SD inferiore (0.28 inferiore a 0.26 maggiore)	-	246 (2 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{b,c,d}
Linguaggio recettivo: comprensione uditiva valutato con: CAT, BDAE sequential commands, Token Test	-	SMD 0.36 SD inferiore (0.68 inferiore a 0.03 inferiore)	-	154 (4 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{e,f,g}
Linguaggio recettivo: comprensione lettura valutato con: AAT, BDAE words recognition, CAT, Reading comprehension aphasia battery	-	SMD 0.19 SD inferiore (0.51 inferiore a 0.13 maggiore)	-	155 (4 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{d,e,h}
Linguaggio espressivo: denominazione valutato con: AAT naming, BDAE objective naming, Compare naming battery, Object and Naming Battery, PICA verbal	-	SMD 0.04 SD maggiore (0.17 inferiore a 0.26 maggiore)	-	356 (5 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{b,d,i}
Linguaggio espressivo: denominazione - follow-up valutato con: Compare naming battery, Object and Naming Battery follow up: 3 mesi	-	SMD 0.04 SD inferiore (0.33 inferiore a 0.24 maggiore)	-	217 (2 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{b,d}
Linguaggio espressivo: scrittura valutato con: AAT written language, CAT, PICA graphic	-	SMD 0.18 SD inferiore (0.55 inferiore a 0.19 maggiore)	-	115 (3 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{d,j}
Linguaggio espressivo: fluenza valutato con: BDAE spontaneous speech fluency	-	MD 0.65 inferiore (1.41 inferiore a 0.11 maggiore)	-	40 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^k
Qualità della vita valutato con: SAQOL	-	MD 0.14 SD maggiore (0.08 inferiore a 0.52 maggiore)	-	199 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{b,g,l}
Qualità della vita - follow-up valutato con: SAQOL follow up: 3 mesi	-	MD 0.06 maggiore (0.14 inferiore a 0.26 maggiore)	-	190 (1 RCT)	⊕⊕○○ Molto bassa ^{b,g,l}

Spiegazioni

- a. Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 1 studio era a rischio non chiaro rispetto alla randomizzazione; 1 studio era a rischio non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali; 3 studi ad alto rischio per l'incompletezza dei dati per gli esiti e per rischio non chiaro per altri bias in 2 studi.
- b. Abbassato di un livello poichè in uno studio (Rose 2022) il gruppo di controllo include sia partecipanti che non si sottopongono ad alcun intervento sia partecipanti che sono trattati da terapisti professionisti o da volontari
- c. Abbassato di un livello per rischio di bias poichè entrambi gli studi erano ad alto rischio per l'incompletezza dei dati per gli esiti e 1 studio era a rischio non chiaro per altri bias.
- d. Abbassato di un livello per numerosità campionaria bassa (<400 partecipanti) e ampio intervallo di confidenza
- e. Abbassato di un livello per rischio di bias poiche 3 studi erano a rischio non chiaro rispetto al bias della randomizzazione; 3 studi erano a rischio non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali; 1 studio a rischio non chiaro per la cecità dei valutatori di esito; 1 studio era ad alto rischio per l'incompletezza dei dati per gli esiti; 2 studi erano a rischio non chiaro per altri bias.
- f. Abbassato di un livello per moderata eterogeneità. I²:59%
- g. Abbassato di un livello per bassa numerosità campionaria (<400 partecipanti)
- h. Abbassato di un livello per moderata eterogeneità. I²:68%
- i. Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 3 studi erano a rischio non chiaro rispetto alla randomizzazione; 3 studi a rischio non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali; 1 studio era a rischio non chiaro per la cecità dei valutatori di esito; 2 studi ad alto rischio per l'incompletezza dei dati per gli esiti; e 2 studi erano a rischio non chiaro per altri bias.
- j. Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 2 studi erano a rischio non chiaro rispetto alla randomizzazione; 2 studi a rischio non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali; 1 studio a rischio non chiaro rispetto alla cecità dei valutatori di esito; 1 studio ad alto rischio per l'incompletezza dei dati per gli esiti; e per rischio non chiaro per altri bias in 2 studi.
- k. Abbassato di due livelli per numerosità campionaria molto bassa (<50 partecipanti) e ampio intervallo di confidenza.
- l. Abbassato di un livello per rischio di bias alto per l'incompletezza dei dati per gli esiti

Altri dati

La ricerca bibliografica ha portato all'identificazione di tre studi (BigCACTUS 2019; Maresca et al., 2019; Spaccavento et al., 2021), oltre a quelli inclusi nella sintesi quantitativa, che non rientrano specificamente nei criteri di inclusione del PICO. Per la natura degli interventi a confronto essi forniscono dati su diverse modalità di erogazione del trattamento logopedico, principalmente da remoto con sistemi computerizzati e quindi autogestiti dal paziente o caregiver, in cui il coinvolgimento del terapeuta è previsto seppur limitato al supporto tecnico/logistico. Di seguito vengono sintetizzati i risultati in maniera narrativa.

Uno studio svolto nel Regno Unito (BigCACTUS 2019) ha randomizzato 278 pazienti afasici ad un intervento computerizzato autogestito ma fornito da terapisti professionisti (CSLT, n=97), ad un intervento di “attention control” (n=80), non fornito da professionisti, e ad usual care (UC, n=101), ad ogni gruppo erano associate anche le cure abituali. Gli autori riportano che per l'esito di linguaggio espressivo, ricerca di parole, il miglioramento era statisticamente significativo pari al 14,4% (IC 95% da 10,8 a 18,1 p<0,0001) nel gruppo CSLT rispetto al gruppo “attention control”. Nel confronto tra il gruppo CSLT e il gruppo “attention control” la differenza media nei cambiamenti per l'esito comunicazione funzionale, valutato con TOM, non era significativo ed era pari a -0,01 (da -0,20 a 0,18 p=0,915).

Un punto cruciale di questo studio è che il trattamento considerato come “autogestito” o “fornito da non professionisti” prevede comunque in una o più fasi l'intervento di personale professionista (formazione dei volontari o preparazione degli esercizi computerizzati) non consentendo un confronto diretto tra programmi

con/senza personale specializzato. La maggior parte degli interventi innovativi consistono in programmi computerizzati autogestiti dal paziente per lo svolgimento di esercizi preparati dal terapeuta. Tale metodica presuppone la capacità di gestione dello strumento tecnologico, non consente un feedback immediato alla PCA e presuppone comunque l'intervento del professionista nell'istruire il paziente e monitorare la pratica.

Uno studio italiano (Maresca et al., 2019), ha randomizzato 30 pazienti afasici ad un trattamento logopedico tradizionale, mediato dal terapeuta (n=15) e ad un trattamento sperimentale mediato da tablet (VRRS n=15). Lo studio si articolava in due fasi: nella prima fase entrambi i gruppi erano addestrati a svolgere esercizi logopedici di difficoltà crescente in un caso con carta e matita nell'altro con un tablet; nella seconda fase il gruppo di trattamento tradizionale è stato indirizzato ai servizi territoriali per seguire un intervento da parte di professionisti mentre al gruppo VRRS e ai loro caregiver è stato fornito un tablet e le istruzioni per svolgere gli esercizi autonomamente. In generale gli autori riportano che per entrambe le fasi, il gruppo sperimentale migliorava in tutte le aree indagate, ad eccezione della scrittura, mentre il gruppo di controllo migliorava solo in comprensione, depressione e qualità della vita.

I risultati mostrano un miglioramento nel gruppo VRRS rispetto al gruppo terapia tradizionale. In particolare per il linguaggio recettivo comprensione uditiva, valutato con il Token Test ($p=0,0002$) e per la qualità della vita, valutata con EuroQOL ($p<0,00001$), e per il tono dell'umore, valutato con l'Aphasic Depression Rating Scale ($p<0,00001$).

Analogamente allo studio di Maresca et al., 2019, uno studio italiano (Spaccavento et al., 2021) ha randomizzato 22 pazienti afasici post ictus ad un trattamento logopedico computerizzato autogestito ma fornito da terapisti professionisti (n=13) e ad un trattamento logopedico mediato dal terapeuta (n=9). Entrambi i gruppi hanno ricevuto una terapia logopedica in una sessione di 50 minuti per 5 giorni alla settimana per un periodo di 8 settimane. Gli esercizi al computer erano autogestiti e venivano eseguiti in presenza del logopedista che sedeva di fronte al partecipante ed era istruito a intervenire solo in caso di difficoltà logistiche, come ad esempio problemi tecnici con il computer. Per il gruppo di trattamento mediato dal terapeuta, gli stessi tipi di esercizi sono stati somministrati dal logopedista senza l'uso di un personal computer.

Confrontando i due gruppi, per le misure di deficit linguistico, i risultati mostrano differenze statisticamente non significative per tutti i sub-test dell'AAT: linguaggio spontaneo; Token Test; ripetizione; scrittura; denominazione e comprensione ($p= 0,37$). Al contrario, sono state riscontrate differenze significative tra il

periodo precedente e quello successivo al trattamento in tutti i sub-test dell'AAT (Linguaggio spontaneo $p=0,001$; Token Test $p < 0,001$; Ripetizione $p < 0,001$; Scrittura $p < 0,001$; Denominazione $p < 0,001$; Comprensione $p < 0,001$). Pertanto, entrambi i gruppi hanno mostrato miglioramenti significativi dal pre al post-trattamento nei sub-test dell'AAT ma senza differenze tra due gruppi ad eccezione del punteggio di ripetizione in cui il gruppo mediato dal terapeuta ha mostrato un miglioramento significativo rispetto al gruppo basato sul computer. Inoltre, anche per gli esiti di comunicazione funzionale e qualità della vita le differenze tra i due gruppi erano statisticamente non significative, sebbene ci fosse un miglioramento tra pre e post-trattamento in entrambi i gruppi.

Sulla base delle prove disponibili, il Panel ha formulato la raccomandazione che segue.

Qualità delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel paziente con afasia da ictus si suggerisce il trattamento riabilitativo logopedico da parte di professionisti, rispetto al trattamento di vario tipo con personale non specializzato.	Condizionata a favore dell'intervento del professionista.

Considerazioni per l'implementazione

Si consiglia di implementare il trattamento con professionisti formati nel trattamento logopedico di persone adulte (età > 18 anni) con afasia. In caso di trattamento indiretto o di stimolazione aspecifica della comunicazione da parte di personale non specializzato, si raccomanda in ogni caso la supervisione da parte di professionisti specializzati nel trattamento logopedico delle PCA che devono formare chi esegue l'intervento, preparare i materiali e monitorare l'andamento della presa in carico. In tali casi, si deve tenere conto che: 1) La formazione del personale non specialistico richiede in ogni caso un dispendio di tempo da parte del personale specialistico; 2) Per i trattamenti effettuati in autonomia da personale non specialistico non sono disponibili dati che ne dimostrino l'accettabilità da parte del paziente; 3) Nei training autogestiti l'aderenza al trattamento (e dunque la sua intensità) è più difficile da mantenere in quanto non vincolata a specifici appuntamenti. È provato (Brady et al., 2016; Breitenstein et al. 2017), invece, che l'efficacia del trattamento dipende dalla sua intensità e pertanto si consiglia una durata non inferiore alle 3 settimane per 10 ore la settimana o 12 settimane con un'intensità di 5 ore alla settimana.

Monitoraggio e valutazione

Il panel sottolinea l'importanza di monitorare l'adesione alla raccomandazione e di effettuare una periodica valutazione della risposta all'intervento che includa scale ecologiche di valutazione dell'impatto del deficit di linguaggio sulla vita quotidiana e non si limiti ai punteggi ottenuti in una serie di test. Tale valutazione rappresenta il principale indicatore per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche. Questi indicatori devono essere affiancati dalle prove standardizzate comunemente utilizzate nella pratica clinica o comunque da test psicolinguistici o neurolinguistici adeguati alla valutazione delle funzioni e/o delle componenti del linguaggio trattate.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Non sono disponibili studi sui sottogruppi di pazienti e questa è una importante limitazione nel caso delle persone con afasia, in cui un trattamento patient-tailored è cruciale per ottenere buoni risultati clinici.

Priorità per la ricerca

Il panel ritiene che dovrebbero essere condotti studi randomizzati controllati multicentrici, che permettano un campionamento maggiore, di gruppi di pazienti il più possibile omogenei rispetto alle caratteristiche dei sintomi afasici e al tipo di trattamento ricevuto. Questo aumenterà la qualità delle evidenze disponibili, considerata l'attuale incertezza delle prove. In caso di studi con confronto tra gruppi, si raccomanda che siano omogenei per livello di prestazione prima della somministrazione di un trattamento rispetto alle caratteristiche del disturbo e al tipo di trattamento. Gli studi dovrebbero essere di durata e intensità adeguate, tenendo possibilmente distinti i gruppi in cui (in qualunque fase) c'è l'intervento del professionista della riabilitazione da quelli in cui il trattamento è effettuato esclusivamente da personale non professionista.

Bibliografia

*^ACT NoW

- Bowen A, Hesketh A, Patchick E, Young A, Davies L, Vail A, Long A, Watkins C, Wilkinson M, Pearl G, Lambon Ralph M, Tyrrell P; ACT NoW investigators. Clinical effectiveness, cost-effectiveness and service users' perceptions of early, well-resourced communication therapy following a stroke: a randomised controlled trial (the ACT NoW Study). *Health Technol Assess.* 2012 May;16(26):1-160. doi: 10.3310/hta16260.

BigCACTUS 2019

- Palmer R, Dimairo M, Cooper C, Enderby P, Brady M, Bowen A, et al. Self-managed, computerised speech and language therapy for patients with chronic aphasia post-stroke compared with usual care or attention control (Big CACTUS): a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2019;18(9):821-33.
- Palmer R, Dimairo M, Latimer N, Cross E, Brady M, Enderby P, et al. Computerised speech and language therapy or attention control added to usual care for people with long-term post-stroke aphasia: the Big CACTUS three-arm RCT. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2020;24(19):1-176.

Brady MC, Kelly H, Godwin J, Enderby P, Campbell P. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 6. Art. No.: CD000425.

DOI: 10.1002/14651858.CD000425.pub4.

*^CACTUS 2013

- Palmer R, Enderby P, Cooper C, Latimer N, Julious S, Paterson G, et al. Computer therapy compared with usual care for people with long-standing aphasia poststroke: a pilot randomized controlled trial. *Stroke* 2012;43(7):1904-11

*^David R, Enderby P, Bainton D. Treatment of acquired aphasia: speech therapists and volunteers compared. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1982;45(11):957-61.

*^Meinzer M, StreiOau S, Rockstroh B. Intensive language training in the rehabilitation of chronic aphasia - effective training by laypersons. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007;13(5):846-53.

Maresca G, Maggio MG, Latella D, Cannavò A, De Cola MC, Portaro S, et al. Toward Improving Poststroke Aphasia: a Pilot Study on the Growing Use of Telerehabilitation for the Continuity of Care. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(10):104303.

^Rose ML, Nickels L, Copland D, Togher L, Godecke E, Meinzer M, et al. Results of the COMPARE trial of Constraint-induced or Multimodality Aphasia Therapy compared with usual care in chronic post-stroke aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(6):573-81.

Spaccavento S, Falcone R, Cellamare F, Picciola E, Glueckauf RL. Effects of computer-based therapy versus therapist-mediated therapy in stroke-related aphasia: pilot non-inferiority study. *J Commun Disord* 2021;94:106158.

*^Wertz 1986

- Marshall RC, Wertz RT, Weiss DG, Aten JL, Brookshire RH, Garcia-Bunuel L, Holland AL, Kurtzke JF, LaPointe LL, Milianti FJ, et al. Home treatment for aphasic patients by trained nonprofessionals. *J Speech Hear Disord*. 1989 Aug;54(3):462-70. Doi: 10.1044/jshd.5403.462.

^ Zhang XY, Yu WY, Teng WJ, Lu MY, Wu XL, Yang YQ, Chen C, Liu LX, Liu SH, Li JJ. Effectiveness of Melodic Intonation Therapy in Chinese Mandarin on Non-fluent Aphasia in Patients After Stroke: A Randomized Control Trial. *Front Neurosci*. 2021 Jul 23;15:648724. Doi: 10.3389/fnins.2021.648724.

*: studi inclusi nella RS di Brady 2016.

^: studi inclusi nella sintesi quantitativa (meta-analisi).

Quesito clinico 2: Nel paziente con afasia da ictus in fase cronica (almeno 6 mesi dall'evento) il trattamento logopedico da parte di professionisti è più efficace rispetto a nessun trattamento?

Razionale

La letteratura esistente suggerisce che il trattamento logopedico è efficace se iniziato precocemente dopo l'ictus. Vi sono invece dubbi se abbia ancora efficacia, quando ormai il paziente si trova in fase cronica. I risultati sono discordanti ma indicherebbero che, se somministrato con sufficiente intensità, il trattamento logopedico produce risultati positivi (Breitsentein et al., 2017). Quindi richiederebbe un impegno costante e prolungato nel tempo. Anche in questo caso non esistono indicazioni precise per il clinico. Il secondo quesito ha cercato di chiarire se vi siano sufficienti evidenze che il trattamento in fase cronica produca un reale beneficio. Ciò potrebbe sensibilizzare il SSN a introdurre nei LEA il trattamento dell'afasia in fase cronica.

Letteratura valutata

La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di una revisione sistematica (Brady et al., 2016) e di 5 RCT (corrispondenti a 6 pubblicazioni) (Breitenstein et al. 2017, DeDe et al., 2019, Hoover et al., 2021, Haro-Martinez et al., 2019, Rose et al., 2022, Van Der Meulen et al., 2016) pubblicati successivamente alla revisione (dal 2015 ad agosto 2022). In Appendice QC2 sono riportati il processo di selezione degli studi (Figura 1 e 2), gli studi esclusi e i motivi di esclusione (tabella 1).

Brady et al., 2016 ha incluso 57 studi RCT che valutavano l'efficacia di un trattamento logopedico (Speech-Language Therapy) con altri o nessun trattamento o la terapia fornita/erogata da professionisti rispetto al trattamento fornito/erogato da volontari. Considerando solo gli studi che confrontavano il trattamento logopedico da parte di professionisti rispetto a nessun trattamento o lista di attesa (wait-list) in pazienti con afasia cronica, sono stati inclusi 3 studi RCT che includevano 82 pazienti (Katz et al., 1997; Smania et al., 2006; Szaflarski et al, 2014). I cinque RCT identificati con l'aggiornamento della ricerca includevano 516 partecipanti a prevalenza maschile (66,5%) con un'età media pari a 61,1 anni (da 51 a 66,9 anni).

I trattamenti a confronto erano la terapia logopedica tradizionale, conversazione, Constraint induced therapy e Multimodality Aphasia Therapy rispetto a nessun intervento o wait-list. In uno degli studi inclusi, reperibile in due pubblicazioni (DeDe et al., 2019 e Hoover et al., 2021), i due bracci sperimentali (conversazione in

diade e in gruppo), sono stati considerati come un unico braccio poiché entrambi rientravano nei criteri di inclusione per il tipo di intervento del quesito (trattamento logopedico da parte di professionisti).

Gli esiti considerati dagli studi inclusi erano:

- Comunicazione funzionale (post-intervento e follow-up 12 settimane) valutata con: ANLET, CETI, Communicative Activity Log, WAB spontaneous speech.
- Linguaggio recettivo (post-intervento e follow-up da 6 a 12 settimane):
 - Comprensione uditiva valutata con: AAT auditory, CAT auditory, BDAE comprehension, Peabody Picture Vocabulary Test, PICA, SAPS e Token Test.
 - Comprensione della lettura valutata con CAT reading comprehension, PICA Reading subtest.
- Linguaggio espressivo (post-intervento e follow-up da 6 a 12 settimane):
 - Denominazione valutata con: AAT naming, BNT, CAT naming, Compare naming battery, WAB naming (treated item);
 - Scrittura valutata con: PICA written;
 - Fluenza valutata con: CAT picture description, NAT Semantic fluency;
 - Produzione narrativa valutata con: CAT narrative e SAPS
- Qualità della vita (post-intervento e follow-up 12 settimane) valutata con: SAQOL

In Appendice QC2 è riportata una sintesi delle caratteristiche degli studi inclusi e i risultati della valutazione della qualità.

I risultati delle meta-analisi, condotte per ogni esito critico, sono riportati nei forest plot in Appendice QC2 e nella SoF riportata di seguito. In generale, per nessun esito si riscontravano differenze significative né a favore dei trattamenti erogati/somministrati da professionisti, quali neuropsicologi e terapisti del linguaggio, né a favore di nessun intervento (o wait-list), ad eccezione dell'esito della qualità della vita il cui effetto è in favore del trattamento logopedico (certezza delle prove molto bassa). Per tutti gli esiti la certezza delle prove è risultata da bassa a molto bassa.

Summary of findings (SoF). Confronto trattamento riabilitativo da parte di professionisti rispetto a nessun trattamento

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun trattamento	Rischio con il trattamento logopedico da parte di professionisti			
Comunicazione funzionale valutato con: ANLET, CETI, Communicative activity log, WAB spontaneous speech	-	SMD 0.15 SD maggiore (0.05 inferiore a 0.36 maggiore)	-	405 (5 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}
Comunicazione funzionale - follow-up valutato con: CETI, Mini Cal follow up: 12 settimane	-	SMD 0.09 maggiore (0.22 inferiore a 0.4 maggiore)	-	197 (2 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{b,c,d}
Linguaggio recettivo: comprensione uditiva valutato con: AAT auditory, BDAE comprehension, CAT auditory, PICA, Peabody Picture Vocabulary Test, SAPS, Token Test	-	SMD 0.15 maggiore (0.07 inferiore a 0.38 maggiore)	-	309 (7 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{e,f}
Linguaggio recettivo: comprensione uditiva - follow-up valutato con: CAT auditory, Peabody Picture Vocabulary Test follow up: intervallo 6 settimane a 12 settimane	-	SMD 0.04 inferiore (0.55 inferiore a 0.47 maggiore)	-	65 (2 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{d,g,h}
Linguaggio recettivo: comprensione lettura valutato con: CAT reading comprehension, PICA reading	-	SMD 0.1 inferiore (0.6 inferiore a 0.4 maggiore)	-	66 (2 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{d,i}
Linguaggio recettivo: comprensione lettura - follow-up valutato con: CAT reading comprehension follow up: 6 settimane	-	MD 5.7 inferiore (14 inferiore a 2.6 maggiore)	-	41 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^j
Linguaggio espressivo: denominazione valutato con: AAT naming, BNT, CAT naming, WAB naming, Compare naming battery (treated)	-	SMD 0.14 SD maggiore (0.1 inferiore a 0.37 maggiore)	-	307 (5 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{b,f,k}
Linguaggio espressivo: denominazione - follow-up valutato con: CAT naming, BNT, Compare naming battery (treated) follow up: intervallo 6 settimane a 12 settimane	-	SMD 0 SD (0.26 inferiore a 0.26 maggiore)	-	258 (3 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{b,d,g}
Linguaggio espressivo: scrittura valutato con: PICA writing	-	MD 7.7 maggiore (10.83 inferiore a 26.23 maggiore)	-	25 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^l
Linguaggio espressivo: fluenza valutato con: CAT picture description, NAT Semantic fluency	-	SMD 0.09 maggiore (0.42 inferiore a 0.6 maggiore)	-	65 (2 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{d,m,n}
Linguaggio espressivo: fluenza - follow-up valutato con: CAT picture description, NAY Semantic fluency follow up: intervallo 6 settimane a 12 settimane	-	SMD 0.04 inferiore (0.56 inferiore a 0.47 maggiore)	-	65 (2 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{d,m,o}
Linguaggio espressivo: produzione narrativa valutato con: CAT narrative, SAPS	-	SMD 0.06 maggiore (0.23 inferiore a 0.35 maggiore)	-	191 (2 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{d,p}
Linguaggio espressivo produzione narrativa - follow-up valutato con: CAT narrative analysis follow up: 6 settimane	-	MD 3.8 inferiore (18.04 inferiore a 10.44 maggiore)	-	41 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{i,q}

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con nessun trattamento	Rischio con il trattamento logopedico da parte di professionisti			
Qualità della vita valutato con: SAQOL		MD 0.18 maggiore (0.05 maggiore a 0.31 maggiore)	-	355 (2 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{b,f,r}
Qualità della vita - follow-up valutato con: SAQOL follow up: 12 settimane		MD 0.06 maggiore (0.14 inferiore a 0.26 maggiore)	-	190 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{b,d}

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; SMD: Standardised mean difference

Spiegazioni

- Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 1 studio era a rischio non chiaro rispetto alla randomizzazione; 2 studi ad alto rischio 1 studio a rischio non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali; 1 studio ad alto rischio per l'incompletezza dei dati per gli esiti; e per rischio non chiaro per altri bias in 1 studio.
- Abbassato di un livello poichè in uno studio (Rose 2022) il gruppo di controllo include sia partecipanti che non si sottopongono ad alcun intervento sia partecipanti che sono trattati da terapisti professionisti o da volontari
- Abbassato di due livelli per elevata eterogeneità. I²: 83%
- Abbassato di un livello per numerosità campionaria bassa (<400 partecipanti) e per ampio intervallo di confidenza
- Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 2 studi erano a rischio non chiaro rispetto alla randomizzazione; 3 studi erano ad alto rischio e 1 studio a rischio non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali; 1 studio ad alto rischio rispetto alla cecità dei valutatori degli esiti; 3 studi erano ad alto rischio e 1 a rischio non chiaro rispetto all'incompletezza dei dati per gli esiti; e 2 studi erano a rischio non chiaro per il bias di reporting selettivo e per altri bias.
- Abbassato di un livello per bassa numerosità campionaria (<400 partecipanti)
- Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 1 studio era a rischio non chiaro rispetto alla randomizzazione; 1 studio ad alto rischio rispetto alla cecità dei valutatori di esito; 1 studio ad alto rischio e 1 a rischio non chiaro per l'incompletezza dei dati per gli esiti.
- Abbassato di un livello per eterogeneità. I²:68%
- Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 1 studio era a rischio non chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei bracci di trattamento; 1 studio ad alto rischio rispetto alla cecità dei valutatori degli esiti; entrambi gli studi ad alto rischio di bias rispetto all'incompletezza dei dati per gli esiti; e 1 studio a rischio non chiaro per altri bias.
- Abbassato di due livelli per numerosità campionaria molto bassa (<50 partecipanti) e ampio intervallo di confidenza.
- Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 1 studio era a rischio non chiaro rispetto alla randomizzazione; 1 studio a rischio non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali; 1 studio ad alto rischio rispetto alla cecità dei valutatori di esito; 2 studi ad alto rischio e 1 a rischio non chiaro per l'incompletezza dei dati per gli esiti; 1 studi a rischio non chiaro per altri bias.
- Abbassato di un livello per rischio di bias poichè lo studio era a rischio non chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei bracci di trattamento e altri bias e ad alto rischio rispetto all'incompletezza dei dati per gli esiti.
- Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 1 studio era a rischio non chiaro rispetto alla randomizzazione, 1 studio ad alto rischio rispetto alla cecità dei valutatori di esito; 1 studio a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per l'incompletezza dei dati per gli esiti.
- Abbassato di un livello per eterogeneità. I²:73%
- Abbassato di un livello per eterogeneità. I²:67%
- Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 1 studio era a rischio non chiaro rispetto alla randomizzazione; 1 studio ad alto rischio per l'occultamento dell'assegnazione dei bracci di trattamento; 1 studio ad alto rischio rispetto alla cecità dei valutatori di esito; 1 studio ad alto rischio per l'incompletezza dei dati per gli esiti.
- Abbassato di un livello per rischio di bias poichè lo studio era ad alto rischio rispetto alla cecità dei valutatori di esito e per l'incompletezza dei dati per gli esiti.
- Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 1 studio era a rischio non chiaro rispetto alla randomizzazione e entrambi gli studi erano ad alto rischio rispetto alla cecità dei valutatori di esito.

Sulla base delle prove disponibili, il Panel ha formulato la raccomandazione che segue.

Qualità delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel paziente con afasia da ictus in fase cronica si raccomanda il trattamento riabilitativo logopedico da parte di professionisti rispetto a nessun trattamento.	Forte a favore dell'intervento riabilitativo

Giustificazione: Nonostante la qualità molto bassa delle evidenze (come specificato successivamente), il panel esprime una raccomandazione forte a favore dell'intervento logopedico, giustificata da una tendenza pressoché sistematica a favore del trattamento riabilitativo, anche se la significatività non viene raggiunta. In realtà, questo è attribuibile alla elevata eterogeneità alla baseline, inerente alle caratteristiche dei pazienti coinvolti, alla tipologia e alla frequenza dei trattamenti utilizzati, a trattamenti non sempre ritagliati sul paziente, alle misure di outcome predisposte ed alle tempistiche di follow-up considerate. Per esempio nello studio di Smania et al. (2006) le PCA non sottoposte a logopedia hanno effettuato un trattamento per l'aprassia e quindi sono stati comunque trattati da professionisti, mentre nello studio di Katz il coinvolgimento del clinico è stato minimo. La mancata significatività del trattamento da parte di professionisti rispetto a nessun trattamento è quindi determinata da fattori di almeno due tipi: i trattamenti proposti non corrispondono sempre al trattamento logopedico standard e sono estremamente variabili per durata e per intensità; le PCA classificate come "non trattate" sono comunque sotto il controllo di professionisti, e in alcuni casi ricevono un trattamento per altre funzioni cognitive strettamente legate all'afasia. La revisione di Brady et al., in ogni caso, mostra l'efficacia della logopedia nel migliorare la comunicazione funzionale nelle PCA, indipendentemente dalla cronicità, rispetto a nessun trattamento, sottolineando l'importanza di somministrare una dose adeguata e con una frequenza accettabile per il paziente. La disomogeneità, oltre ad impattare negativamente sulla valutazione della qualità degli studi stessi, non consente di evidenziare differenze tra il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo in merito alle variazioni pre-post intervento. Lo studio di DeDe 2019, per esempio, confronta due gruppi di trattamento specialistico conversazionale (in diade e in gruppo) con un gruppo di controllo che non ha effettuato alcun trattamento. Considerando solo le prestazioni dopo la fase di intervento non vi sono evidenze a favore dell'intervento riabilitativo, ma considerando le differenze pre-post trattamento e ai follow-up, entrambi i gruppi sperimentali (riabilitazione in diade o in gruppo) mostrano miglioramenti significativi in diverse aree del linguaggio espressivo (ripetizione, denominazione, descrizione di figura) a differenza del gruppo di controllo (waiting-list) che non mostra miglioramenti.

Il mancato raggiungimento di un risultato significativo in favore del trattamento logopedico è quindi legato alle problematiche relative al campionamento e alle metodologie, insieme alla scarsa numerosità.

Considerazioni per l'implementazione

Il Panel consiglia di implementare l'intervento logopedico nei pazienti con afasia in fase cronica dal momento che gli studi che misurano le prestazioni pre-trattamento e post-trattamento mostrano miglioramenti significativi. Gli studi condotti finora non hanno tenuto conto del diverso livello di partenza di PCA trattate vs. non trattate, né dell'intensità del trattamento.

Monitoraggio e valutazione

Il principale indicatore per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche è l'accertamento tramite questionario ecologico, per verificare il miglioramento nelle abilità di comunicazione e la partecipazione alla vita sociale. Questo indicatore deve essere affiancato dalle prove standardizzate comunemente utilizzate nella pratica clinica o comunque da test psicolinguistici (o neurolinguistici) adeguati alla valutazione delle funzioni e/o delle componenti del linguaggio trattate. Si suggerisce inoltre di effettuare un audit periodico costituito da professionisti sanitari provenienti da contesti assistenziali diversi, per verificare l'aderenza alle raccomandazioni contenute nelle presenti linee guida.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Non sono disponibili studi con PCA in fase cronica con campioni sufficientemente ampi e omogenei. I pazienti negli studi esaminati non sono mai distinti in base al livello funzionale di compromissione e in base al tipo di trattamento svolto, che come è noto, dipende dal tipo e dalla gravità del disturbo afasico.

Priorità della ricerca

Il Panel auspica che siano condotti studi multicentrici con sottogruppi di PCA con disturbo omogeneo, sottoposti a trattamento omogeneo, per generare prove più forti per questo quesito PICO. In caso di studi con confronto tra gruppi, si raccomanda che i gruppi siano omogenei per livello prestazionale alla baseline. Alternativamente, si raccomanda che vengano condotti studi within-participant con baseline multiple, dove le prestazioni vengano confrontate all'interno dello stesso paziente, permettendo di valutare la significatività statistica con campioni più ristretti e aggirando la difficoltà di controllare variabili individuali (tipo e gravità del disturbo, tipo e gravità della lesione, età, livello di istruzione, etc.) così difficili da controllare tra gruppi.

Bibliografia

Brady MC, Kelly H, Godwin J, Enderby P, Campbell P. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 6. Art. No.: CD000425. DOI: 10.1002/14651858.CD000425.pub4.

^Breitenstein C, Grewe T, Flöel A, Ziegler W, Springer L, Martus P, et al. Intensive speech and language therapy in patients with chronic aphasia after stroke: a randomised, open-label, blinded-endpoint, controlled trial in a health-care setting. *The Lancet* 2017;389(10078):1528-38.

^DeDe G, Hoover E, Maas E. Two to Tango or the More the Merrier? A Randomized Controlled Trial of the Effects of Group Size in Aphasia Conversation Treatment on Standardized Tests. *J Speech Lang Hear Res.* 2019;62(5):1437-51.

- Hoover E, DeDe G, Maas E. A Randomized Controlled Trial of the Effects of Group Conversation Treatment on Monologic Discourse in Aphasia. *J Speech Lang Hear Res*, 2021;64(12):4861-75.

^Haro-Martínez AM, Lubrini G, Madero-Jarabo R, Díez-Tejedor E, Fuentes B. Melodic intonation therapy in post-stroke nonfluent aphasia: a randomized pilot trial. *Clinical Rehabilitation.* 2019;33(1):44-53.

*^Katz RC, Wertz RT. The efficacy of computer-provided reading treatment of chronic aphasic adults. *Journal of Speech, Language and Hearing Research.* 1997;40(3):493-507.

^Rose ML, Nickels L, Copland D, Togher L, Godecke E, Meinzer M, et al. Results of the COMPARE trial of Constraint-induced or Multimodality Aphasia Therapy compared with usual care in chronic post-stroke aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93(6):573-81.

*^Smania N, Aglioti SM, Girardi F, Tinazzi M, Fiaschi A, Cosentino A, et al. Rehabilitation of limb apraxia improves daily life activities in patients with stroke. *Neurology* 2006;67(11):2050-2.

*^Szaflarski J, Allendorfer J, Ball A, Banks C, Dietz A, Hart K, et al. Randomized controlled trial of constraint-induced aphasia therapy in patients with chronic stroke. *Neurology* 2014;82(10Suppl):S21.001.

- Szaflarski JP, Ball AL, Vannest J, Dietz AR, Allendorfer JB, Martin AN, Lindsell, C. J. Constraint-Induced Aphasia Therapy for Treatment of Chronic Post-Stroke Aphasia: a Randomized, Blinded, Controlled Pilot Trial. *Medical Science Monitor.* 2015;21:2861-2869. doi:10.12659/MSM.894291

^Van Der Meulen I, Van De Sandt-Koenderman MW, Heijenbrok MH, Visch-Brink E, Ribbers GM.

Melodic Intonation Therapy in Chronic Aphasia: Evidence from a Pilot Randomized Controlled Trial. *Front Hum Neurosci.* 2016 Nov 1;10:533. doi: 10.3389/fnhum.2016.00533.

*: studi inclusi nella RS di Brady 2016.

^: studi inclusi nella sintesi quantitativa (meta-analisi).

Quesito clinico 3: Nel paziente con afasia da ictus il trattamento con neuromodulazione non invasiva (Transcranial Direct Current Stimulation- tDCS o transcranial magnetic stimulation - TMS) in combinazione con il trattamento logopedico è più efficace rispetto al solo trattamento logopedico?

Razionale

Attualmente la neuromodulazione è ampiamente applicata in neuroriabilitazione, ma questo avviene o in ambito di ricerca o in strutture private (Lefaucheur et al. 2017; 2020). I caregivers delle persone con afasia spesso ne fanno richiesta, ma non possono usufruirne tramite il SSN, a meno che non rientrino in specifici protocolli di ricerca. La dimostrazione di una sua efficacia potrebbe far inserire questa prestazione nei tariffari, garantendo un accesso equo a tutti i pazienti. Al contrario, se non ci fossero variazioni associandola al trattamento logopedico, non avrebbe nessuna utilità inserire la neurostimolazione fra i trattamenti accessibili con il SSN.

Letteratura valutata

La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di tre revisioni sistematiche (Elsner et al., 2019, Zhang et al., 2021; Yao et al., 2020), utilizzate come fonte di studi RCT. Elsner et al., 2019 ha valutato la combinazione tra tDCS e trattamento logopedico. Zhang et al., 2021 e Yao et al., 2020 hanno valutato la combinazione tra TMS e trattamento logopedico. Il confronto era rispetto alla stimolazione simulata (sham/placebo) in associazione al trattamento logopedico.

L'aggiornamento della letteratura ha portato all'identificazione di ulteriori dieci studi RCT (corrispondenti a dodici pubblicazioni) pubblicati successivamente alle revisioni. Sette RCT erano relativi all'intervento con tDCS (Cherney et al., 2021, Feil et al., 2019, Matar et al., 2022, Pisano et al., 2021, Sebastian et al., 2020, Zhao et al., 2021, Zumbansen et al., 2020) e quattro RCT (corrispondenti a sei pubblicazioni) relativi all'intervento con TMS (Bai et al., 2022, Chou et al., 2022, Zumbansen et al., 2020, Zumbansen et al., 2022). Nella sintesi quantitativa sono stati considerati i risultati di otto RCT (Bai et al., 2022, Cherney et al., 2021, Chou et al., 2022, Feil et al., 2019, Matar et al., 2022, Pisano et al., 2021, Sebastian et al., 2020, Zhao et al., 2021).

In Appendice QC3 sono riportati il processo di selezione degli studi (Figura 1 e 2), gli studi esclusi e i motivi di esclusione (tabella 1).

Dalla RS Elsner et al., 2019 sono stati selezionati sette RCT, condotti su pazienti (n=114) con afasia post-ictus (Kang et al., 2011, Meinzer et al., 2016, Monti et al., 2008, Polanowska et al., 2013, Spielmann et al., 2016, Turkeltaub et al., 2014, You et al., 2011). Gli ulteriori sette studi, pubblicati successivamente alla RS, includevano 149 partecipanti a prevalenza maschile (55% circa) con un'età media pari a 62,3 anni (tra i 49 e i 71 anni circa).

Dalle RS di Zhang et al., 2021 e Yao et al., 2020 sono stati selezionati undici studi RCT, condotti su pazienti (n=366) con afasia post-ictus (Haghighi et al., 2017, Heiss et al., 2013, Hu et al., 2018, Ren et al., 2019, Rubi-Fessen et al., 2015, Seniow et al., 2013, Thiel et al., 2013, Tsai et al., 2014, Weiduschat et al., 2014, Waldowski et al., 2012, Wang C-P et al., 2014). Gli ulteriori due studi RCT, pubblicati successivamente alle RS, includevano 156 partecipanti a prevalenza maschile (58% circa) con un'età media pari a 61,1 anni (tra i 56 e i 64 anni circa). In Appendice QC3 è riportata una sintesi delle caratteristiche degli studi inclusi e i risultati della valutazione della qualità.

Gli studi hanno riportato una stimolazione con tDCS di intensità pari a 1 mA in cinque studi e pari a 2 mA in sette studi, uno studio non riportava l'intensità. Cinque studi riportavano gruppi la cui stimolazione era sia anodica che catodica, altri otto studi avevano un solo gruppo con tDCS anodica. Nella maggior parte degli studi l'emisfero sinistro era il sito cerebrale stimolato per l'applicazione dell'anodo mentre il catodo era posizionato nella parte controlaterale. In particolare le regioni cerebrali stimulate erano: il giro frontale inferiore corrispondente all'area di Broca in sei studi e il giro temporale superiore sinistro in uno studio. Negli altri studi i siti di stimolazione erano: la corteccia temporo-parietale controlaterale (n=1), l'area corticale M1 sinistra (n=1), l'omologo dell'area di Broca a destra (n=1) e la corteccia cerebellare (n=1). Altri studi (n=2) non riportavano questo dettaglio. La stimolazione con TMS era di bassa frequenza (1Hz) in quasi tutti gli studi (n=14), uno studio riportava sia un gruppo a bassa sia un gruppo ad alta frequenza (10 Hz) e in uno studio uno dei due gruppi sottoposti a TMS era stimolato con un protocollo di stimolazione theta burst intermittente (iTBS). Il sito cerebrale stimolato in tutti gli studi era il giro frontale inferiore destro porzione intermedia (pars triangularis) corrispondente all'area omologa dell'area di Broca e uno studio riportava un ulteriore gruppo stimolato sul giro temporale superiore destro che corrisponde all'area di Wernicke.

La terapia logopedica seguiva immediatamente la stimolazione con tDCS o TMS o era erogata contemporaneamente per un periodo compreso, in media, tra 2 e 6 settimane, con sessioni quotidiane (5 a

settimana) della durata media da 30 minuti ad 1 ora. Le terapie erogate si basavano su un trattamento logopedico tradizionale, terapie specifiche quali ORLA e la terapia CIAT oppure si focalizzava sugli aspetti semantici, di scrittura, di denominazione e di comprensione. In alcuni degli studi inclusi il trattamento era personalizzato o computerizzato.

Gli esiti considerati negli studi inclusi nella meta-analisi sono stati:

- Comunicazione funzionale (post-intervento e follow-up da 1 a 6 mesi) valutata con: ANELT, CETI, WAB Spontaneous speech
- Linguaggio recettivo (post-intervento e follow-up da 1 a 2 mesi):
 - Comprensione uditiva valutata con: AVC, CCAT, Short form Token Test, Token Test e WAB auditory comprehension.
 - Comprensione della lettura valutata con CCAT e AAT comprehension
- Linguaggio espressivo (post-intervento e follow-up da 1 a 3 mesi):
 - Denominazione di verbi, sostantivi e non specificata valutata con: AAT naming, BDAE naming, CCAT, Esame del linguaggio, object/action naming, PNT e WAB naming.
 - Scrittura valutata con: AAT writing, CCAT spontaneous writing, Esame del linguaggio.
 - Fluenza valutata con: WAB fluency
- Qualità della vita valutata con: AIQ e SAQOL
- Tono dell'umore valutato come numero di persone con depressione sulla base del punteggio alla scala HADS-D e come punteggi medi alla scala SADQ

I risultati delle meta-analisi, condotte per ogni esito critico, sono riportati nei forest plot in Appendice QC3 e nella SoF riportata di seguito.

In generale, per la maggior parte degli esiti, le meta-analisi hanno riportato differenze significative a favore della neuromodulazione non invasiva in combinazione con la terapia logopedica, in particolare per l'esito denominazione (sostantivi, verbi e non specificata) sia nel post-trattamento che al follow-up, certezza delle prove moderata. Anche gli esiti comunicazione funzionale, comprensione uditiva e scrittura erano a favore della neuromodulazione ma la certezza delle prove è risultata da bassa a molto bassa. L'esito comprensione della lettura, valutata solo in studi con la stimolazione TMS, era significativamente a favore della stimolazione combinata con il trattamento logopedico, certezza delle prove bassa. L'esito tono dell'umore misurato con la scala SADQ, valutato solo in uno studio con la stimolazione tDCS, era significativamente a favore della stimolazione in combinazione con il trattamento logopedico, certezza delle prove molto bassa.

Per tutti gli altri esiti non sono state osservate differenze significative e la certezza delle prove è risultata da bassa a molto bassa.

Summary of findings (SoF). Confronto neuromodulazione non invasiva (TMS o tDCS) in combinazione con il trattamento logopedico rispetto a solo trattamento logopedico (con sham/placebo)

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con solo trattamento logopedico	Rischio con il trattamento con neuromodulazione non invasiva in combinazione con il trattamento logopedico			
Comunicazione funzionale valutato con: ANELT, CETI, WAB Spontaneous Language, WAB Spontaneous Speech,	-	SMD 0.4 maggiore (0.16 maggiore a 0.64 maggiore)	-	293 (9 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}
Comunicazione funzionale valutato con: ANELT, CETI, WAB Spontaneous Speech follow up: intervallo 1 mesi a 6 mesi	-	SMD 0.25 maggiore (0.1 inferiore a 0.6 maggiore)	-	133 (5 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{b,c}
Linguaggio recettivo: comprensione uditiva valutato con: CCAT, Short Form Token Test, Token Test, WAB auditory comprehension,	-	SMD 0.49 SD maggiore (0.27 maggiore a 0.71 maggiore)	-	339 (10 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{b,d}
Linguaggio recettivo: comprensione uditiva valutato con: Token Test, WAB auditory comprehension follow up: intervallo 1 mesi a 2 mesi	-	SMD 0.44 maggiore (0.2 inferiore a 1.08 maggiore)	-	42 (2 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{e,f}
Linguaggio recettivo: comprensione lettura valutato con: CCAT, AAT comprehension	-	SMD 0.42 maggiore (0.08 maggiore a 0.77 maggiore)	-	144 (3 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{g,h}
Linguaggio recettivo: comprensione lettura follow-up valutato con: AAT comprehension follow up: 1 mesi	-	MD 5.5 maggiore (3.17 inferiore a 14.17 maggiore)	-	12 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{f,i}
Linguaggio espressivo: denominazione (nomi, verbi e non specificato) valutato con: AAT naming, BDAE naming, BNT, CCAT naming, Esame del linguaggio, object/action naming, PNT, WAB naming	-	SMD 0.42 SD maggiore (0.22 maggiore a 0.62 maggiore)	-	587 (21 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^j
Linguaggio espressivo: denominazione (nomi, verbi e non specificato) valutato con: action/object naming, BDAE, BNT, CCAT, PNT, WAB naming follow up: intervallo 1 mesi a 6 mesi	-	SMD 0.42 SD maggiore (0.16 maggiore a 0.68 maggiore)	-	244 (7 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b
Linguaggio espressivo: scrittura (nomi, verbi e non specificato) valutato con: AAT writing, CCAT Spontaneous Writing, Esame del linguaggio	-	SMD 0.74 SD maggiore (0.14 maggiore a 1.34 maggiore)	-	168 (5 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{b,k,l}
Linguaggio espressivo: scrittura follow-up valutato con: AAT writing follow up: 1 mesi	-	MD 6.6 maggiore (3.08 inferiore a 16.28 maggiore)	-	12 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{f,i}

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con solo trattamento logopedico	Rischio con il trattamento con neuromodulazione non invasiva in combinazione con il trattamento logopedico			
Linguaggio espressivo: fluenza valutato con: WAB fluency	-	MD 1.31 maggiore (0.6 inferiore a 3.22 maggiore)	-	30 (2 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{f,m}
Qualità della vita valutato con: AIQ e SAQOL	-	SMD 0.09 maggiore (0.62 inferiore a 0.79 maggiore)	-	34 (2 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{f,n}
Tono dell'umore (numero di persone con depressione) valutato con: HADS-D	667 per 1.000	333 per 1.000 (53 a 1.000)	RR 0.50 (0.08 a 2.99)	6 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^o
Tono dell'umore valutato con: SADQ		MD 0.3 inferiore (0.58 inferiore a 0.02 inferiore)	-	28 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{p,q}

Spiegazioni

- a. Abbassato di un livello per rischio di bias perchè 4 studi erano a rischio non chiaro per entrambi i bias di selezione, 4 studi erano a rischio non chiaro per la cecità dei pazienti e del personale, 3 studi erano a rischio non chiaro per la cecità dei valutatori di esito, 1 studio era a rischio non chiaro per l'incompletezza dei dati per gli esiti e 2 studi erano ad alto rischio di reporting selettivo.
- b. Abbassato di un livello per numerosità campionaria bassa (<400).
- c. Abbassato di un livello per rischio di bias perchè 3 studi erano a rischio non chiaro per entrambi i bias di selezione, 1 studio era a rischio non chiaro per la cecità del personale e dei partecipanti e del valutatore di esito e 1 studio era a rischio alto il bias di reporting selettivo
- d. Abbassato di un livello per rischio di bias perchè 4 studi erano a rischio non chiaro per la randomizzazione, 3 studi erano a rischio non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali, 6 studi erano a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per la cecità del personale e dei partecipanti, 3 studi a rischio non chiaro per la cecità dei valutatori di esito, 1 studio era ad alto rischio e 1 a rischio non chiaro per l'incompletezza dei dati per gli esiti e 1 studio era ad alto rischio di altri bias
- e. Abbassato di un livello per rischio di bias perchè entrambi gli studi erano a rischio non chiaro per entrambi i bias di selezione, 1 studio era a rischio non chiaro rispetto alla cecità dei partecipanti, del personal e del valutatore di esito
- f. Abbassato di due livelli per numerosità campionaria molto bassa (<50) e ampio intervallo di confidenza.
- g. Abbassato di un livello per rischio di bias perchè 1 studio era ad alto rischio e 1 studio a rischio non chiaro per la cecità dei ricercatori/personale, 1 studio era ad alto rischio rispetto all'incompletezza dei dati per gli esiti e 1 studio era rischio non chiaro per la cecità dei valutatori di esito e per altri bias.
- h. Abbassato di un livello per numerosità campionaria bassa (<400) e ampio intervallo di confidenza
- i. Abbassato di un livello per rischio di bias perchè lo studio era a rischio non chiaro per entrambi i bias di selezione.
- j. Abbassato di un livello per rischio di bias perchè 12 studi erano a rischio di bias non chiaro per la randomizzazione, 10 studi erano a rischio non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione ai bracci sperimentali, 11 studi erano a rischio non chiaro per la cecità del personale, 7 studi erano a rischio non chiaro per la cecità dei valutatori di esito, 1 studio era ad alto rischio per l'incompletezza dei dati per gli esiti e 2 studi a rischio non chiaro, 1 studio era ad alto rischio per il reporting selettivo e 1 studio era ad alto rischio e 6 studi a rischio non chiaro per altri bias.
- k. Abbassato di un livello per rischio di bias perchè 1 studio era a rischio non chiaro per entrambi i bias di selezione, 1 studio era ad alto rischio 1 studio a rischio non chiaro rispetto alla cecità dei partecipanti e del personale, 2 studi erano a rischio non chiaro rispetto alla cecità dei valutatori di esito, 1 studio era ad alto rischio rispetto all'incompletezza dei dati per gli esiti e 1 studio era a rischio non chiaro di altri bias
- l. Abbassato di un livello per moderata eterogeneità. I²:60%
- m. Abbassato di un livello per rischio di bias perchè 1 studio era a rischio non chiaro per la generazione della sequenza di randomizzazione, per la cecità dei pazienti/personale e dei valutatori di esito e 1 studio era ad alto rischio e 1 studio a rischio non chiaro per altri bias
- n. Abbassato di un livello perchè 1 studio era a rischio non chiaro per la randomizzazione e entrambi erano a rischio non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali, 1 studio era a rischio non chiaro circa la cecità dei valutatori di esito, 1 studio era a rischio non chiaro per l'incompletezza
- o. Abbassato di due livelli per numerosità campionaria molto bassa (<10) e ampio intervallo di confidenza.
- p. Abbassato di due livelli perchè lo studio era a rischio non chiaro per entrambi i bias di selezione e per l'incompletezza dei dati per gli esiti e ad alto rischio di reporting bias.
- q. Abbassato di due livelli per numerosità campionaria molto bassa (<50)

Analisi per sottogruppi

È stato inoltre possibile svolgere le analisi per i seguenti sottogruppi:

- tecnica di stimolazione: stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS) o stimolazione transcranica magnetica (TMS) relativamente agli esiti: Comunicazione funzionale post-trattamento e al follow-up; Linguaggio recettivo: comprensione uditiva; Linguaggio espressivo: denominazione post-trattamento e al follow-up, scrittura, fluenza verbale
- sottotipo di afasia: non fluente o fluente/mista, così come definito dagli autori degli studi, relativamente agli esiti: Comunicazione funzionale post-trattamento; Linguaggio recettivo: comprensione uditiva e comprensione della lettura; Linguaggio espressivo: denominazione post-trattamento e al follow-up, scrittura, fluenza verbale
- fase post-ictus: subacuta (onset < 6 mesi) o cronica (onset ≥ 6 mesi) relativamente agli esiti: Comunicazione funzionale post-trattamento e al follow-up; Linguaggio recettivo: comprensione uditiva; Linguaggio espressivo: denominazione post-trattamento e al follow-up, scrittura

I risultati di queste analisi, riportati sinteticamente qui di seguito, sono presentati in Appendice QC3 3.6 Forest plot.

Per i sottogruppi relativi alla tecnica di stimolazione l'analisi mostra risultati significativamente a favore della combinazione del trattamento logopedico in associazione alla neuromodulazione con stimolazione transcranica magnetica (TMS) per la maggior parte degli esiti considerati: comunicazione funzionale (4 studi), comprensione uditiva post-trattamento (8 studi), denominazione post-trattamento (12 studi) e al maggiore follow-up (5 studi) e scrittura (4 studi). Nel sottogruppo con stimolazione a corrente diretta (tDCS) il risultato è a favore della neuromodulazione in associazione al trattamento logopedico per gli esiti scrittura (1 studio) e fluenza verbale (1 studio).

Per quanto attiene al sottogruppo del sottotipo di afasia, i risultati dell'analisi sono a favore della neuromodulazione in associazione al trattamento logopedico nel sottogruppo afasia non-fluente per la maggior parte degli esiti: comunicazione funzionale (3 studi), comprensione uditiva (5 studi), denominazione post-trattamento (7 studi) e al più lungo follow-up (3 studi) e fluenza verbale (1 studio). Nel sottogruppo di pazienti afasici fluenti o misti il risultato è a favore della neuromodulazione in associazione al trattamento logopedico solo per l'esito denominazione al più lungo follow-up (4 studi).

Infine, l'analisi per il sottogruppo sulla fase post-ictus dell'afasia mostra risultati a favore della neuromodulazione in associazione al trattamento logopedico nel sottogruppo afasia acuta o sub-acuta per la maggior parte degli esiti: comprensione uditiva (8 studi), denominazione post-trattamento (15 studi) e al più lungo follow-up (6 studi) e scrittura (4 studi). Tuttavia anche il sottogruppo afasia cronica mostra risultati significativi in favore dell'associazione per gli esiti comunicazione funzionale (4 studi) e scrittura (1 studio).

Altri dati

Uno studio RCT multicentrico svolto in Canada, Stati Uniti e Germania chiamato NORTHSTAR (Zumbansen et al., 2020), ha randomizzato 63 pazienti con afasia sub-acuta post-ictus ad un intervento con TMS a 1Hz

(n=20), ad un intervento con tDCS catodica (n=24) e alla stimolazione sham (n= 19). In tutti i gruppi la stimolazione è stata combinata con un trattamento logopedico personalizzato per 10 sessioni, della durata di 45 minuti, per 2 settimane. Gli esiti sono stati misurati riportando la differenza (cambiamento/miglioramento), come mediane e range interquartile, tra la baseline e punteggi ottenuti ai test a 1 e 30 giorni post-trattamento. Nel confronto tra la stimolazione sham e qualsiasi stimolazione attiva (tDCS e TMS) non ha evidenziato alcuna differenza significativa, sia a un giorno che a 30 giorni post-trattamento, nella denominazione misurata con il BNT, nella fluenza verbale misurata con SF e nella comprensione uditiva misurata con comprensione di frasi al Token Test. Nel confronto tra i tre gruppi (TMS vs tDCS vs Sham) lo studio non ha riportato una differenza significativa a un giorno post-trattamento; viceversa a 30 giorni post-trattamento è stata osservata una differenza significativa per la denominazione (p=0,01) e la comprensione (p=0,03). In particolare, un cambiamento maggiore nel BNT Z-score è stato riscontrato per la TMS rispetto alla stimolazione sham (p=0,046; effetto medio-grande) e alla tDCS (p=0,007; effetto medio-grande). Il gruppo ctDCS è migliorato di più rispetto al gruppo TMS al Token Test (p=.046; effetto medio-grande). Lo studio riporta inoltre un effetto medio-grande ma non significativo della tDCS rispetto alla sham per il miglioramento al Token Test.

- Un'estensione di questo trial (NORTHSTAR-CA, Zumbansen et al., 2022) aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia della stimolazione con TMS in combinazione con la terapia logopedica in pazienti con afasia cronica (onset >6 mesi). Lo studio ha randomizzato 28 pazienti con afasia cronica post-ictus a ricevere una stimolazione con TMS (n=14) o una stimolazione Sham (n=14), entrambe in combinazione con trattamento logopedico. I risultati mostrano che, rispetto al baseline, il cambiamento negli esiti primari (denominazione, fluenza verbale e comprensione) non differivano tra i gruppi né al post-trattamento (giorno 1) né al follow-up (giorno 30). Lo studio, riporta che tra i pazienti assegnati alla stimolazione sham si è riscontrato un miglioramento significativamente più alto nella comprensione nei pazienti subacuti rispetto a pazienti cronici immediatamente post-trattamento. Inoltre, è stato riportato un effetto principale significativo del tempo al follow-up (giorno 30) per gli esiti di denominazione e comprensione, a favore dei pazienti nella fase subacuta post-ictus. Non è stato riscontrato un effetto principale della stimolazione, ma un effetto di interazione significativo tra stimolazione e fase (sub-acuta, cronica) sui cambiamenti per l'esito di denominazione, l'effetto della TMS per questo esito era significativamente maggiore nei pazienti in fase subacuta rispetto a quelli cronici.

Sulla base delle prove disponibili, il Panel ha formulato la raccomandazione che segue.

Qualità delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
----------------------------	------------------------	------------------------------------

molto bassa	Nel paziente con afasia da ictus si suggerisce di associare il trattamento con neuromodulazione non invasiva al trattamento riabilitativo logopedico	Condizionata a favore dell'intervento in combinazione.
-------------	--	--

Considerazioni per l'implementazione

Si consiglia di implementare il trattamento logopedico con tDCS o TMS quando possibile dopo aver valutato attentamente il singolo paziente e le eventuali controindicazioni, aver scelto la funzione linguistica che si intende trattare e aver impostato un trattamento logopedico specifico.

Monitoraggio e valutazione

Il panel sottolinea l'importanza di monitorare l'adesione alla raccomandazione e di effettuare una periodica valutazione della risposta all'intervento che includa scale ecologiche di valutazione dell'impatto del deficit di linguaggio sulla vita quotidiana e non si limiti ai punteggi ottenuti in una serie di test. Tale valutazione rappresenta il principale indicatore per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche. Questi indicatori devono essere affiancati dalle prove standardizzate comunemente utilizzate nella pratica clinica o comunque da test psicolinguistici o neurolinguistici adeguati alla valutazione delle funzioni e/o delle componenti del linguaggio trattate.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Gli studi relativi ai sottogruppi per tipo di afasia mostrano un effetto significativo in quasi tutti i parametri considerati (ad eccezione della scrittura) per l'afasia non fluente e solo per la denominazione post-trattamento e follow-up nelle afasie fluenti/miste, ma anche questi dati vanno interpretati con cautela perché il numero di partecipanti è variabile e non è chiaro il livello di compromissione iniziale dei pazienti.

Per quanto riguarda il tipo di stimolazione, la TMS mostra i vantaggi maggiori in tutti gli ambiti ad eccezione della comprensione uditiva e della fluenza verbale. Per quest'ultima vi è un effetto significativo della tDCS. L'intervento con tDCS, più semplice ed economico, è meno supportato da evidenze di efficacia, in quanto raggiunge un effetto significativo limitatamente a pochi domini di intervento (scrittura e fluenza verbale).

Per quanto riguarda i sottogruppi in base all'intervallo post-onset, sono stati trovati effetti significativi sia nel caso di afasia subacuta che cronica, mentre in fase di follow-up gli effetti sono significativi per i pazienti con afasia subacuta. Tuttavia, il numero di partecipanti è largamente più ampio per i pazienti in fase subacuta.

Priorità della ricerca

Sono necessari studi randomizzati controllati multicentrici, comparativi fra metodiche di neuromodulazione, che permettano un campionamento maggiore, con lo stesso sito di stimolazione in gruppi di pazienti il più possibile omogenei rispetto alla lesione e alle caratteristiche del disturbo e al tipo di trattamento logopedico effettuato. Questo permetterebbe un campionamento adeguato di pazienti il più possibile omogenei rispetto alla lesione, alle caratteristiche del disturbo e al tipo di trattamento logopedico effettuato, selezionando la sede e i parametri di stimolazione sulla base della lesione. Si suggerisce di includere sistematicamente anche la valutazione della comunicazione funzionale. Questo aumenterà la qualità delle evidenze disponibili, considerata l'attuale incertezza delle prove.

Bibliografia

- ^Bai G, Jiang L, Huan S, Meng P, Wang Y, Pan X, et al. Study on Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Speech Function and Mechanism in Patients With Non-fluent Aphasia After Stroke. *Frontiers in aging neuroscience*. 2022;14.
- ^Cherney LR, Babbitt EM, Wang X, Pitts LL. Extended fmri-guided anodal and cathodal transcranial direct current stimulation targeting perilesional areas in post-stroke aphasia: a pilot randomized clinical trial. *Brain sciences*. 2021;11(3):1-24.
- ^ Chou TY, Wang JC, Lin MY, Tsai PY. Low-Frequency vs. Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Chronic Non-fluent Aphasia in Stroke: A Proof-of-Concept Study. *Front Aging Neurosci*. 2022 Jan 14;13:800377. doi: 10.3389/fnagi.2021.800377.
- Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia in adults with aphasia after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 May 21;5(5):CD009760. doi: 10.1002/14651858.CD009760.pub4.
- ^ Feil S, Eisenhut P, Strakeljahn F, Müller S, Nauer C, Bansi J, Weber S, Liebs A, Lefaucheur JP, Kesselring J, Gonzenbach R, Mylius V. Left Shifting of Language Related Activity Induced by Bihemispheric tDCS in Postacute Aphasia Following Stroke. *Front Neurosci*. 2019 Apr 26;13:295. doi: 10.3389/fnins.2019.00295.
- ^*Haghighi M, Mazdeh M, Ranjbar N, Seifrabie MA. Further Evidence of the Positive Influence of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Speech and Language in Patients with Aphasia after Stroke: Results from a Double-Blind Intervention with Sham Condition. *Neuropsychobiology*. 2017;75(4):185-192. doi: 10.1159/000486144.
- ^*Heiss WD, Hartmann A, Rubi-Fessen I, Anglade C, Kracht L, Kessler J, et al. Noninvasive brain stimulation for treatment of right- and left-handed poststroke aphasics. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(5-6):363-72.
- ^*Hu XY, Zhang T, Rajah GB, Stone C, Liu LX, He JJ, et al. Effects of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke patients with non-fluent aphasia: a randomized, sham-controlled study. *Neurol Res*. 2018;40(6):459-65.
- ^*Kang EK, Kim YK, Sohn HM, Cohen LG, Paik NJ. Improved picture naming in aphasia patients treated with cathodal tDCS to inhibit the right Broca's homologue area. *Restor Neurol Neurosci*. 2011;29(3):141-52.

Lee IT, Huang CC, Hsu PC, Lin CP, Tsai PY. Resting-State Network Changes Following Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Aphasia-A Randomized Controlled Study. *Neuromodulation*. 2022;25(4):528-37.

Lin BF, Yeh SC, Kao YC, Lu CF, Tsai PY. Functional Remodeling Associated With Language Recovery After Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Chronic Aphasic Stroke. *Frontiers in neurology*. 2022;13

^ Matar SJ, Newton C, Sorinola IO, Pavlou M. Transcranial Direct-Current Stimulation as an Adjunct to Verb Network Strengthening Treatment in Post-stroke Chronic Aphasia: A Double-Blinded Randomized Feasibility Study. *Front Neurol*. 2022 Mar 2;13:722402. doi: 10.3389/fneur.2022.722402.

^*Meinzer M, Darkow R, Lindenberg R, Flöel A. Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia. *Brain*. 2016;139(Pt 4):1152-63.

^*Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, Ferrucci R, Mameli F, Mrakic-Spota S. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:451-3.

^ Pisano F, Caltagirone C, Incoccia C, Marangolo P. DUAL-tDCS Treatment over the Temporo-Parietal Cortex Enhances Writing Skills: First Evidence from Chronic Post-Stroke Aphasia. *Life (Basel)*. 2021 Apr 14;11(4):343. doi: 10.3390/life11040343.

^* Polanowska KE, Leśniak M, Seniów JB, Członkowska A. No effects of anodal transcranial direct stimulation on language abilities in early rehabilitation of post-stroke aphasic patients. *Neurol Neurochir Pol*. 2013 Sep-Oct;47(5):414-22. doi: 10.5114/ninp.2013.38221.

^*Ren C, Zhang G, Xu X, Hao J, Fang H, Chen P, et al. The Effect of rTMS over the Different Targets on Language Recovery in Stroke Patients with Global Aphasia: a Randomized Sham-Controlled Study. *Biomed Res Int*. 2019;2019:4589056.

^*Rubi-Fessen I, Hartmann A, Huber W, Fimm B, Rommel T, Thiel A, et al. Add-on Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Subacute Aphasia Therapy: enhanced Improvement of Functional Communication and Basic Linguistic Skills. A Randomized Controlled Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(11):1935-44.e2.

^Sebastian R, Kim JH, Brenowitz R, Tippett DC, Desmond JE, Celnik PA, et al. Cerebellar neuromodulation improves naming in post-stroke aphasia. *Brain communications*. 2020;2(2):fcaa179.

^*Seniów J, Waldowski K, Leśniak M, Iwański S, Czepiel W, Członkowska A. Transcranial magnetic stimulation combined with speech and language training in early aphasia rehabilitation: a randomized double-blind controlled pilot study. *Top Stroke Rehabil.* 2013;20(3):250-61.

^*Spielmann K, van de Sandt-Koenderman WM, Heijnenbrok-Kal MH, Ribbers GM. Transcranial direct current stimulation in post-stroke sub-acute aphasia: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2016;17:380.

Spielmann K, van de Sandt-Koenderman WME, Heijnenbrok-Kal MH, Ribbers GM. Transcranial Direct Current Stimulation Does Not Improve Language Outcome in Subacute Poststroke Aphasia. *Stroke.* 2018;49(4):1018-20.

^*Thiel A, Hartmann A, Rubi-Fessen I, Anglade C, Kracht L, Weiduschat N, et al. Effects of noninvasive brain stimulation on language networks and recovery in early poststroke aphasia. *Stroke.* 2013;44(8):2240-6.

^*Tsai PY, Wang CP, Ko JS, Chung YM, Chang YW, Wang JX. The persistent and broadly modulating effect of inhibitory rTMS in nonfluent aphasic patients: a sham-controlled, double-blind study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2014;28(8):779-87.

^*Turkeltaub P, Fama M, Desko A, Taylor L, Hussey L, Friedman J, et al. Progress on a randomized trial of transcranial direct current stimulation for poststroke aphasia. *Clin Transl Sci.* 2014;7(3):219.

^*Waldowski K, Seniów J, Leśniak M, Iwański S, Członkowska A. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on naming abilities in early-stroke aphasic patients: a prospective, randomized, double-blind sham-controlled study. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:518568.

^*Wang CP, Hsieh CY, Tsai PY, Wang CT, Lin FG, Chan RC. Efficacy of synchronous verbal training during repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with chronic aphasia. *Stroke.* 2014;45(12):3656-62.

^*Weiduschat N, Thiel A, Rubi-Fessen I, Hartmann A, Kessler J, Merl P, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke: a randomized controlled pilot study. *Stroke.* 2011;42(2):409-15.

Yao L, Zhao H, Shen C, Liu F, Qiu L, Fu L. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Poststroke Aphasia: Systematic Review and Meta-Analysis of Its Effect Upon Communication. *Journal of speech, language, and hearing research: JSLHR.* 2020;63(11):3801-15.

^*You DS, Kim DY, Chun MH, Jung SE, Park SJ. Cathodal transcranial direct current stimulation of the right Wernicke's area improves comprehension in subacute stroke patients. *Brain Lang.* 2011;119(1):1-5.

[^]Zhao Q, Wang J, Li Z, Song L, Li X. Effect of Anodic Transcranial Direct Current Stimulation Combined With Speech Language Therapy on Nonfluent Poststroke Aphasia. *Neuromodulation*. 2021;24(5):923-9.

Zhang, J., Zhong, D., Xiao, X., Yuan, L., Li, Y., Zheng, Y., Li, J., Liu, T., & Jin, R. (2021). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on aphasia in stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2021;35(8):1103–1116. <https://doi.org/10.1177/0269215521999554>

Zumbansen A, Black SE, Chen JL, D JE, Hartmann A, Heiss WD, et al. Non-invasive brain stimulation as add-on therapy for subacute post-stroke aphasia: a randomized trial (NORTHSTAR). *Eur Stroke J*. 2020;5(4):402-13.

Zumbansen A, Kneifel H, Lazzouni L, Ophay A, Black SE, Chen JL, et al. Differential Effects of Speech and Language Therapy and rTMS in Chronic Versus Subacute Post-stroke Aphasia: results of the NORTHSTAR-CA Trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2022;36(4-5):306-16.

*: studi inclusi nelle RS di Zhang 2021, Yao 2020 e Elsner 2019.

[^]: studi inclusi nella sintesi quantitativa (meta-analisi).

Quesito clinico 4: Nel paziente con afasia progressiva il trattamento con neuromodulazione non invasiva (transcranial Direct Current Stimulation- tDCS o repetitive Transcranial Magnetic Stimulation - rTMS) in combinazione con il trattamento logopedico è più efficace rispetto al solo trattamento logopedico?

Razionale

I risultati del trattamento tramite neuromodulazione associato a logopedia sono disponibili per casistiche limitate, di bassa numerosità, data anche la rarità dell'afasia progressiva. Analogamente a quanto riferito per l'afasia post-stroke, anche in questo caso i caregivers delle persone con afasia spesso ne fanno richiesta, ma non possono usufruirne tramite il SSN, a meno che non rientrino in specifici protocolli di ricerca.

Considerata l'assenza di alternative farmacologiche e la progressività della malattia, è importante verificare l'efficacia o meno della neuromodulazione associata al trattamento logopedico per valutarne l'inserimento nei tariffari del SSN.

Letteratura valutata

La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di 5 studi RCT, corrispondenti a 8 pubblicazioni (Cotelli et al., 2014; Harris et al., 2019; Roncero et al., 2019; Tsapkini et al., 2014; NCT020606422; Tsapkini et al., 2018, Ficek et al., 2018, Fenner et al., 2019, deAguiar 2020a). In Appendice QC4 sono riportati: il processo di selezione degli studi (Figura 1), gli studi esclusi e i motivi di esclusione (tabella 1).

Tutti gli studi, con disegno di studio randomizzato cross-over, valutavano la combinazione di tDCS e trattamento logopedico nel confronto con la stimolazione simulata (sham/placebo) e il trattamento logopedico in pazienti con afasia progressiva primaria (APP). Non sono stati reperiti studi che indagavano la terapia logopedica combinata con la stimolazione TMS.

Gli RCT selezionati includevano 107 pazienti con APP con variante agrammatica/non-fluente (n=52), logopenica (n=32) e semantica (n=23). I partecipanti erano prevalentemente maschi (52%) con un'età media di 67 anni.

Tutti gli studi riportavano una stimolazione con tDCS di intensità pari a 2 mA anodica. In tre studi il sito cerebrale di stimolazione era il giro frontale inferiore sinistro (IFG); in uno studio veniva stimolata sia la corteccia parieto-temporale sia quella prefrontale dorso-laterale (DLPFC) e in uno studio solo la DLPFC.

La terapia logopedica seguiva immediatamente la stimolazione con tDCS o era erogata contemporaneamente per tutta la durata della stimolazione e oltre. La terapia logopedica durava in media 2/3 settimane, con sessioni settimanali (3-5 a settimana) o quotidiane con una durata media compresa tra i 20 minuti e le 2 ore. Le terapie erogate si basavano su un trattamento logopedico che addestrava la denominazione combinando una procedura spell-study-spell (Rapp2009) con un paradigma di denominazione orale e scritta (Beeson2009), l'addestramento alla denominazione di figure o un trattamento computerizzato per l'anomia). In Appendice QC4 è riportata una sintesi delle caratteristiche degli studi inclusi e i risultati della valutazione della qualità.

Gli esiti considerati negli studi inclusi nella meta-analisi e nella sintesi descrittiva sono stati:

- Comunicazione funzionale (post-intervento e follow-up 3 mesi) valutata con: SAQOL - communication
- Linguaggio recettivo (post-intervento e follow-up 3 mesi):
 - Comprensione uditiva valutata con: Speech Questionnaire - Comprehension
- Linguaggio espressivo (post-intervento e follow-up da 1 a 3 mesi):
 - Denominazione di parole addestrate (trained) e non addestrate (untrained) (post-trattamento e follow-up da 2 a 3 mesi) valutata attraverso % parole corrette o corrispondenza lettera-suono nelle parole (letter accuracy)
- Tono dell'umore valutato con: SAQOL – Psychosocial/Mood
- Qualità della vita valutato con: SAQOL

I risultati delle meta-analisi, per gli esiti considerati critici, sono riportati nei forest plot in Appendice QC4 e nella SoF riportata di seguito. In generale, le meta-analisi non evidenziano differenze significative né a favore della neuromodulazione non invasiva in combinazione con la terapia logopedica né a favore della sola terapia logopedica. Per tutti gli esiti la certezza delle prove è risultata molto bassa principalmente per imprecisione dovuta alla bassa numerosità campionaria e agli ampi intervalli di confidenza.

Summary of Findings (SoF). Confronto neuromodulazione non invasiva (tDCS) in combinazione con il trattamento logopedico rispetto a solo trattamento logopedico (con sham/placebo) in pazienti con afasia progressiva.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)
	Rischio con solo trattamento logopedico	Rischio con trattamento con neuromodulazione non invasiva in combinazione con il trattamento logopedico			
Comunicazione funzionale valutato con: SAQOL - communication	-	MD 0.36 SD maggiore (0.69 inferiore a 1.41 maggiore)	-	16 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Comunicazione funzionale valutato con: SAQOL - communication follow-up: 3 mesi	-	MD 0.02 SD maggiore (0.83 inferiore a 0.87 maggiore)	-	16 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Linguaggio espressivo: Denominazione - trained valutato con: % parole corrette, % corretta lettera-suono di parole	-	SMD 2.07 maggiore (0.2 inferiore a 4.35 maggiore)	-	38 (2 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{b,c,d}
Linguaggio espressivo: Denominazione trained valutato con: % parole corrette, % corretta lettera-suono di parole follow up: intervallo 2 mesi a 3 mesi	-	SMD 0.72 maggiore (0.01 maggiore a 1.43 maggiore)	-	34 (2 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{c,e}
Linguaggio espressivo: Denominazione - untrained valutato con: % parole corrette	-	MD 8.2 SD maggiore (0.04 maggiore a 16.36 maggiore)	-	16 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Linguaggio espressivo: Denominazione untrained valutato con: % parole corrette follow up: 3 mesi	-	MD 3.6 SD maggiore (5.1 inferiore a 12.3 maggiore)	-	16 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Linguaggio recettivo: comprensione uditiva valutato con: Speech Questionnaire - Comprehension	-	MD 0.07 maggiore (0.57 inferiore a 0.71 maggiore)	-	16 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Linguaggio recettivo: comprensione uditiva valutato con: Speech Questionnaire - Comprehension follow up: 3 mesi	-	MD 1.09 maggiore (0.17 maggiore a 2.01 maggiore)	-	16 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,e}
Tono dell'umore valutato con: SAQOL - Psychosocial/Mood	-	MD 0.55 maggiore (0.25 inferiore a 1.35 maggiore)	-	16 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Tono dell'umore valutato con: SAQOL - Psychosocial/Mood follow up: 3 mesi	-	MD 0.04 maggiore (0.82 inferiore a 0.9 maggiore)	-	16 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}

Spiegazioni

- a. Abbassato di un livello per rischio di bias perchè lo studio era a rischio non chiaro per i bias di selezione e per la cecità dei valutatori di esito
- b. Abbassato di due livelli per dimensione campionaria molto bassa (<50) e ampio intervallo di confidenza
- c. Abbassato di un livello per rischio di bias perchè entrambi gli studi erano a rischio non chiaro per i bias di selezione, 1 studio era a rischio non chiaro per la cecità dei valutatori di esito e 1 studio era ad alto rischio per l'incompletezza dei dati per gli esiti.
- d. Abbassato di due livelli per elevata eterogeneità I²:83%
- e. Abbassato di due livelli per dimensione campionaria molto bassa (<50)

Analisi per sottogruppi

Utilizzando i dati estratti da un'analisi secondaria del trial NCT020606422 di Tsapkini et al., 2018 (de Aguiar et al., 2020a) è stato possibile svolgere le analisi per i seguenti sottogruppi: non fluente, semantica, logopenica (così come definito dagli autori degli studi) relativamente agli esiti: Linguaggio espressivo: denominazione di item addestrati al post-trattamento e al follow-up (maggiore follow-up 2 mesi)

L'analisi non evidenzia differenze significative né a favore del trattamento combinato tDCS e terapia del linguaggio né a favore della sola terapia del linguaggio per tutti i sottogruppi e per tutti gli esiti. In Appendice QC4 4.6 sono riportati i relativi forest-plot.

Altri Dati

Denominazione

Lo studio NCT026060422 è un trial randomizzato cross-over, in corso, che ha reclutato circa 70 pazienti con APP. Nel trial è stata combinata la procedura spell-study-spell (Rapp 2009) con un paradigma di denominazione orale e scritta (Beeson 2009) di un set di parole, addestrate (trained) e non addestrate (untrained). Al partecipante veniva mostrata un'immagine sul computer, successivamente si chiedeva di denominarla oralmente e poi di scrivere il nome. Se il paziente non riusciva a nominare l'immagine (oralmente o per iscritto), gli si chiedeva di descriverla, per valutare e rafforzare la conoscenza semantica. Se ancora non riusciva a produrre la parola oralmente, gli veniva fornita la parola corretta e gli veniva chiesto di ripeterla tre volte. Questa procedura era associata ad una stimolazione tDCS applicata ad un'intensità di 2mA per 20 minuti sul giro frontale inferiore sinistro oppure ad una stimolazione simulata, sham. La misura di esito primario era il miglioramento pre-post trattamento nelle percentuali di accuratezza per la denominazione orale e scritta di item addestrati (trained) e non addestrati (untrained).

Nel primo studio pubblicato di questo trial (Tsapkini et al., 2018), 36 pazienti con APP sono stati randomizzati o ad una stimolazione tDCS (n=20) o ad una stimolazione simulata (sham n=16) associata alla terapia del linguaggio prevista dal protocollo. L'esito denominazione, misurato come accuratezza delle lettere di una parola, era valutato a fine trattamento, a 2 settimane e a 2 mesi dopo il trattamento. Successivamente avveniva la fase di cross-over dove coloro che erano stati stimolati con tDCS nella prima fase venivano sottoposti alla stimolazione sham e viceversa. Lo studio mostrava in tutte le fasi (periodo 1 e 2 del cross-over) un miglioramento nel gruppo assegnato a tDCS rispetto al gruppo sham sia per gli item "trained" (effect size: 0,33; IC95%: 0,05-0,61; p=0,025) che per quelli "untrained" (effect size: 0,81; IC95%: 0,40-1,21; p=0,001). La tDCS migliorava significativamente la prestazione per gli item addestrati e il miglioramento era mantenuto anche a 2 mesi per gli item non addestrati a 2 mesi. Per quanto attiene le varianti dell'afasia progressiva cui erano affetti i pazienti, i risultati dello studio riportano che per i pazienti con variante logopenica la tDCS in combinazione con la terapia del linguaggio aveva un effetto più grande, anche se non significativo, rispetto alla sola terapia del linguaggio (sham) per gli item addestrati (effect size=0,58; 95% CI: da -0,80 a 1,95; P=0,197). Per gli item non addestrati, invece, l'effetto era significativamente a favore della tDCS (effect size=1,28; IC95%: 0,46-2,11; P=0,014). Per i pazienti con variante non-fluente, la tDCS più la terapia del linguaggio aveva un effetto più grande e significativo rispetto alla sola terapia del linguaggio (sham) per gli

item addestrati (effect size=0,65; IC95%: 0,11–1.19; P=0,028). Per gli item non addestrati, invece, l'effetto era significativamente a favore della tDCS (effect size=0,94; IC95%: 0,11–1,76; P=0,036). Per i pazienti con variante semantica, la tDCS non incrementava gli effetti della terapia del linguaggio rispetto alla stimolazione sham sia per gli item addestrati sia per quelli non addestrati.

Un secondo studio pubblicato dello studio crossover NCT02606422 (Ficek et al.,2018) ha indagato l'associazione tra i miglioramenti nella denominazione scritta e la connettività funzionale tra l'area stimolata (il giro frontale inferiore sinistro (IFG)) e il resto della rete linguistica nei partecipanti che hanno inizialmente ricevuto la tDCS (n=12) rispetto a quelli che hanno inizialmente ricevuto lo sham (n=12), in combinazione con la terapia del linguaggio prevista dal protocollo del trial. I risultati mostravano che sia nel gruppo tDCS in combinazione con la terapia del linguaggio che in quello sham (solo terapia del linguaggio) sono stati osservati miglioramenti significativi nella percentuale di lettere corrette nelle parole addestrate (trained).

Un'ulteriore pubblicazione del trial NCT02606422 (Fenner et al., 2019) ha analizzato un sottogruppo di pazienti con afasia progressiva nei quali la denominazione dei verbi era più compromessa. In questo caso il trattamento associato alla stimolazione tDCS o sham era maggiormente incentrato sulla denominazione di verbi: al partecipante veniva mostrato un verbo raffigurato sul computer e quindi doveva nominarlo oralmente e poi scriverlo. I risultati mostrano che per i verbi addestrati, i punteggi di denominazione scritta sono migliorati più nella condizione tDCS rispetto a quella sham subito dopo il trattamento (miglioramento con la tDCS dell'8,3%). Tali miglioramenti non si sono mantenuti fino a 2 settimane o 2 mesi ed erano simili in entrambi i periodi. Per i verbi non addestrati, i punteggi di denominazione scritta sono migliorati di più nella condizione tDCS rispetto a quella sham subito dopo il trattamento (miglioramento con tDCS del 13,1%) e a 2 mesi dal trattamento (miglioramento con tDCS del 17,7%).

Una delle pubblicazioni del trial NCT02606422(deAguiar et al., 2020°), che aveva come obiettivo principale la valutazione dei predittori del miglioramento, ha riportato i risultati per le parole addestrate (trained) e non addestrate (untrained) utilizzando la stessa coorte di pazienti reclutati in Tsapkini 2018 con 4 pazienti in più poiché il reclutamento è continuato (n=40) concentrandosi solo sulla prima fase prima che i pazienti cambiassero condizione (da tDCS a Sham e viceversa) e quindi come uno studio between-subjects. I risultati mostrano che solo a 2 mesi c'erano differenze significative nel miglioramento dell'esito di accuratezza delle lettere in favore della stimolazione tDCS associata alla terapia del linguaggio rispetto lo sham ma tali differenze non erano significative immediatamente e 2 settimane dopo il trattamento

In uno studio cross-over precedente al trial NCT02606422 (Tsapkini et al., 2014), 6 pazienti erano sottoposti, in ordine randomizzato, alla stimolazione tDCS tra 1 e 2 mA e ad una stimolazione sham sul giro frontale inferiore sinistro (IFG). Tutti i pazienti erano addestrati ad un intervento basato sul trattamento di un meccanismo di conversione grafema-fonema (spelling intervention) in associazione ad un compito di denominazione sia per parole addestrate (trained) sia per parole non addestrate (untrained). L'effetto del trattamento era valutato su esiti di denominazione: numero di corrispondenze grafema-fonema corrette e numero di parole pronunciate correttamente. I risultati dell'analisi intra-partecipanti (within-subjects) mostravano che sia il trattamento logopedico associato sia allo sham che alla tDCS erano efficaci per gli item

addestrati, ma solo l'intervento associato alla tDCS ha prodotto cambiamenti significativi per gli item non addestrati in 6/6 pazienti subito dopo la stimolazione e nella maggior parte delle condizioni di follow-up (in 5/6 pazienti dopo 2 settimane e in 4/6 pazienti dopo 2 mesi). I risultati dell'analisi tra partecipanti e trattamenti riportavano che per gli item addestrati, la media del miglioramento delle prestazioni dopo il trattamento rispetto a prima era del 35% quando i partecipanti erano stimolati con tDCS e del 16% con sham.

In un altro studio cross-over (Roncero et al., 2019), 27 pazienti con afasia progressiva erano randomizzati ad un trattamento di recupero di parole tramite la denominazione di oggetti su uno schermo in combinazione con stimolazione tDCS di 2 mA per 30 minuti sulla corteccia parieto-temporale (n=9) o sulla corteccia prefrontale dorso-laterale (n=9) o una stimolazione sham (n=9). Tuttavia l'analisi riportata era riferita ai dati di 12 partecipanti (n= 4 per ogni condizione) a causa dell'alto numero di abbandoni dovuti alla durata dello studio (sei mesi). I risultati mostravano un miglioramento nei gruppi sperimentali (training di recupero di parole semantiche e fonologiche combinato con tDCS attiva) per le parole addestrate (trained) rispetto al training di recupero di parole semantiche e fonologiche combinato con tDCS Sham (interazione significativa tempo x stimolo, $F(6,54)= 2,80$, $p <.05$). I risultati riportavano, inoltre, un miglioramento anche per le parole non addestrate (untrained) (interazione significativa tempo x gruppo $F(6,54)= 2,50$, $p <.05$).

Qualità della vita

Cotelli et al., 2014 ha valutato la qualità della vita dei pazienti con APP. I risultati riportavano un peggioramento (effetto principale) nel gruppo sham rispetto a quello con tDCS attiva associata alla terapia logopedica dopo due settimane di trattamento, ma nessuna interazione significativa.

Sulla base delle prove disponibili, il Panel ha formulato la raccomandazione che segue.

Qualità delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel paziente con afasia progressiva si suggerisce il trattamento con neuromodulazione non invasiva con Transcranial Direct Current Stimulation- tDCS in combinazione con il trattamento logopedico o il solo trattamento logopedico.	Condizionata a favore sia dell'intervento che del confronto

Considerazioni per l'implementazione

Si suggerisce che sia il clinico, in accordo con le circostanze personali, le preferenze del paziente o dei caregiver, a proporre uno dei due interventi.

Monitoraggio e valutazione

Il panel sottolinea l'importanza di effettuare una periodica valutazione della risposta all'intervento che includa scale ecologiche di valutazione dell'impatto del deficit di linguaggio sulla vita quotidiana e non si limiti ai punteggi ottenuti in una serie di test. Tale valutazione rappresenta il principale indicatore per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche.

Questi indicatori devono essere affiancati dalle prove standardizzate comunemente utilizzate nella pratica clinica o comunque da test psicolinguistici o neurolinguistici adeguati alla valutazione delle funzioni e/o delle componenti del linguaggio trattate.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

Priorità della ricerca

Le afasie primarie progressive sono una condizione patologica estremamente invalidante, completamente orfana dal punto di vista terapeutico. Le sindromi cliniche raggruppate sotto questa etichetta hanno carattere inesorabilmente progressivo, e sono eterogenee dal punto di vista delle manifestazioni cliniche, delle regioni di interessamento cerebrale e della patologia responsabile. L'analisi delle evidenze disponibili, basata su studi di qualità molto bassa, principalmente a causa delle scarse dimensioni campionarie e degli ampi intervalli di confidenza, ed esclusivamente fondata su tecniche di stimolazione elettrica transcranica, non permette di arrivare a indicazioni definitive. Non sono invece disponibili RCT incentrati su rTMS e trattamento logopedico, ma solo report di casi aneddotici. A livello di ricerca sono necessari studi randomizzati controllati, auspicabilmente multicentrici data la rarità della patologia, che tengano conto di queste caratteristiche attraverso: il campionamento di gruppi di pazienti il più possibile omogenei rispetto alle caratteristiche del disturbo, alle sedi di lesione e al tipo di patologia responsabile; l'applicazione di trattamenti logopedici che tengano conto delle caratteristiche progressive della patologia ponendosi obiettivi di rallentamento del deficit di comunicazione funzionale; lo sviluppo di metodiche di neuromodulazione basate su modelli neurofisiologici degli effetti dell'intervento sull'attività cerebrale, in corso di patologie neurodegenerative.

Bibliografia

^Cotelli M, Manenti R, Petesi M, Brambilla M, Cosseddu M, Zanetti O, et al. Treatment of primary progressive aphasia by transcranial direct current stimulation combined with language training. *J Alzheimers Dis.* 2014;38(1):799-808.

^Harris AD, Wang Z, Ficek B, Webster K, Edden RA, Tsapkini K. Reductions in GABA following a tDCS-language intervention for primary progressive aphasia. *Neurobiol Aging.* 2019;79:75-82.

Roncero C, Service E, De Caro M, Popov A, Thiel A, Probst S, et al. Maximizing the Treatment Benefit of tDCS in Neurodegenerative Anomia. *Front Neurosci.* 2019;13.

Tsapkini K, Frangakis C, Gomez Y, Davis C, Hillis AE. Augmentation of spelling therapy with transcranial direct current stimulation in primary progressive aphasia: Preliminary results and challenges. *Aphasiology.* 2014;28(8/9):1112-30.

Tsapkini K, Webster KT, Ficek BN, Desmond JE, Onyike CU, Rapp B, Frangakis CE, Hillis AE. Electrical brain stimulation in different variants of primary progressive aphasia: A randomized clinical trial. *Alzheimers Dement (N Y).* 2018 Sep 5;4:461-472. doi: 10.1016/j.trci.2018.08.002.

- de Aguiar V, Zhao Y, Ficek BN, Webster K, Rofes A, Wendt H, Frangakis C, Caffo B, Hillis AE, Rapp B, Tsapkini K. Cognitive and language performance predicts effects of spelling intervention and tDCS in Primary Progressive Aphasia. *Cortex.* 2020 Mar;124:66-84. doi: 10.1016/j.cortex.2019.11.001.

- Ficek BN, Wang Z, Zhao Y, Webster KT, Desmond JE, Hillis AE, et al. The effect of tDCS on functional connectivity in primary progressive aphasia. *NeuroImage Clinical.* 2018;19:703-15.

- Fenner AS, Webster KT, Ficek BN, Frangakis CE, Tsapkini K. Written Verb Naming Improves After tDCS Over the Left IFG in Primary Progressive Aphasia. *Front Psychol.* 2019;10:1396.

^: studi inclusi nella sintesi quantitativa (meta-analisi).

APPLICABILITÀ

Il panel ritiene che i principali fattori facilitanti possano essere l'offerta al paziente della reale possibilità di scelta fra procedure (applicazione della stimolazione non invasiva insieme alla logopedia o esclusivamente logopedia). Dopo accurata valutazione delle informazioni fornite dal medico di riferimento sulle opzioni terapeutiche più adeguate alle circostanze cliniche specifiche, la PCA farà la sua scelta, anche in relazione ai suoi valori e alle sue preferenze. Un altro fattore facilitante è la diffusione delle metodiche di stimolazione non invasiva, in particolare la tDCS, disponibile nella maggior parte dei centri riabilitativi e di facile utilizzo e che andrebbero inserite fra i LEA del Servizio Sanitario Nazionale.

L'ostacolo maggiore evidenziato nel corso dello sviluppo della LG è la necessità di identificare un adeguato numero di centri con logopedisti specificamente formati nel trattamento di persone con afasia, che possano garantire la rapida implementazione delle raccomandazioni. L'istituzione di corsi di alta formazione e stage pratici presso centri con specifica competenza consentirà la graduale estensione dell'applicazione della presente LG. Attualmente in Italia vi sono 29 Università con corsi di logopedia, per un totale nel 2021-22 di 856 posti ma in molti di questi corsi il numero di crediti formativi e le ore di tirocinio pratico dedicati allo specifico trattamento del paziente afasico sono insufficienti. Inoltre, a fronte di 25000 logopedisti impiegati nel Regno Unito nel 2021, risultavano in Italia solo 15000 (dal Libro Bianco della Logopedia, 2021).

Infine, un altro ostacolo è stata la mancanza di studi randomizzati controllati con pazienti con caratteristiche omogenee, per cui è possibile al momento produrre raccomandazioni generali ma poi la specifica terapia per ciascuna PCA va impostata sul singolo individuo.

REVISIONE ESTERNA

La versione preliminare del documento contenente il processo e la metodologia adottata per lo sviluppo di ogni singola raccomandazione formulata dal Panel è stata sottoposta alla valutazione di tre revisori esterni indipendenti.

I revisori esterni indipendenti sono esperti dell'argomento, designati dal CTS con il compito di:

- revisionare il draft delle raccomandazioni e restituire le osservazioni al Panel per integrazioni (content assessment);

- valutare la qualità del reporting (AGREE reporting checklist) e la correttezza della metodologia seguita (AGREE II).
- Valutare applicabilità e fattibilità

L'esito delle revisioni esterne è riportato in Appendice 5.

AGGIORNAMENTO E DIFFUSIONE DELLA LINEA GUIDA

Le raccomandazioni contenute nella presente LG hanno validità per un massimo di quattro anni dalla data di pubblicazione. Al termine dei quattro anni, il gruppo di produzione della LG effettuerà una revisione sistematica della letteratura per verificare la disponibilità di nuove evidenze che possano influenzare la forza e la direzione delle raccomandazioni. Sarà responsabilità del CTS ricontattare le Società Scientifiche che hanno partecipato all'elaborazione di questa LG e procedere a un aggiornamento totale o parziale della stessa. La metodologia seguirà quanto esplicitato nel manuale metodologico del SNLG, eventualmente aggiornando i quesiti e la data di ricerca.

Per quanto riguarda la diffusione, la SINP provvederà a rendere disponibile sul proprio sito le Linee guida, una volta pubblicate sul sito del Ministero. Un opuscolo con le raccomandazioni sarà distribuito ai soci di tutte le società coinvolte. Il Panel si impegna poi a realizzare una pubblicazione comprensiva di tutti i risultati ottenuti. Infine, i risultati saranno presentati durante i convegni nazionali delle relative società.

IMPLICAZIONI SULLE RISORSE

L'implementazione su larga scala delle linee guida avrebbe alcune ripercussioni. In primo luogo, i buoni risultati riportati in letteratura sono ottenuti solo in centri specializzati che non sono così diffusi sul territorio nazionale. Si stima che il numero dei logopedisti che lavorano in Italia è di 24 per 100000 abitanti contro una media europea di 40 per 100 000. In considerazione del fatto che in Italia ci sono circa 60 milioni di abitanti, sarebbero necessari circa 10000 nuovi terapisti del linguaggio per colmare la mancanza (Libro Bianco Della Logopedia, 2021).

Si è andato via via riconoscendo nel campo della logopedia che gli aspetti economici dei programmi clinici di trattamento dell'afasia sono di importanza critica per determinare come utilizzare al meglio le risorse per massimizzare i risultati clinici.

Negli Stati Uniti i costi per il trattamento dell'afasia della durata di un anno sono stati stimati di 1703 dollari (circa 2513.50 nel 2022 tenendo conto dell'inflazione). Analogamente, Ellis et al. (2017) hanno esaminato il costo generale per la cura della PCA e i costi specifici in relazione ai servizi di trattamento in Nord Carolina e hanno trovato che il costo per la cura della PCA era di circa 32000 dollari per 6 giorni di degenza e il costo del trattamento specifico durante la degenza, calcolando circa 3 sedute, era di 962 dollari.

Calcolando le spese annuali mediche, salari persi, caregiver nei pazienti con afasia da ictus il costo annuo stimato è di 30,599.78 dollari, mentre in soggetti con le stesse caratteristiche ma non affetti da afasia, il costo annuo è di 24,276.33 dollari, con una differenza annua maggiore di 6,323.45 dollari da attribuire al peso dell'afasia (Jacobs & Ellis, 2023).

Quindi, da un lato sono richieste risorse per la formazione e la successiva assunzione di personale specializzato, dall'altro lato è chiaro, tuttavia, come il costo di gestione della PCA richieda un impiego ancora maggiore di risorse.

MONITORAGGIO

Verrà condotto un audit periodico annuale, coinvolgendo professionisti sanitari provenienti da diversi contesti, per verificare l'aderenza alle raccomandazioni contenute nella presente LG. Specifico indicatore clinico sarà il numero di trattamenti con personale specializzato eseguiti in ogni centro di riferimento per le due tipologie di pazienti considerati e il numero di trattamenti con associazione NIBS-logopedia. Si fa presente che al momento attuale la NIBS non è prescrivibile attraverso il SSN per il trattamento dei disturbi afasici del linguaggio. È auspicabile che le linee guida favoriscano l'introduzione della NiBS associata alla logopedia fra i LEA del Sistema Sanitario Nazionale.

FINANZIAMENTI E INDIPENDENZA EDITORIALE

Il finanziamento è stato sostenuto interamente dalla Fondazione Gianfranco Salvini ETS alla Società Italiana di Neuropsicologia, in quanto prima promotrice del progetto. La LG è stata realizzata in piena autonomia ad opera del panel insieme agli esperti e stakeholder, in merito ai contenuti specifici, al metodo e alle raccomandazioni.

CONFLITTI DI INTERESSE

La valutazione degli interessi dei membri dei gruppi di lavoro della LG è finalizzata alla determinazione dei casi di CdI per ciascun quesito clinico e delle misure da intraprendere per la loro gestione nel corso dello sviluppo della LG.

Questa valutazione si basa sulla policy per la gestione del CdI nello sviluppo delle LG dell'ISS descritta nel manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica, utilizzandone il relativo modulo (appendice 5 del manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica, aprile 2019) per la dichiarazione dei CdI sviluppato dal CNEC (Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove), il quale descrive nel dettaglio gli specifici conflitti di interesse.

La valutazione ha, infatti, tenuto conto della tipologia di interesse, della rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG, del periodo, della durata e posizione dell'esperto. Tutti i soggetti coinvolti nella produzione delle LG sono stati resi consapevoli dell'obbligo di dichiarare tutti gli interessi, finanziari e non, attinenti al potenziale ambito della LG. In conformità con quanto previsto dal manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica del Sistema Nazionale LG, tutti i membri del panel della LG hanno compilato e firmato il modulo per la dichiarazione degli interessi.

Le dichiarazioni degli interessi dei membri sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di CdI, potenziale o rilevante, relativamente ai quesiti. A tutti i partecipanti è stata richiesta la dichiarazione dei CdI all'accettazione dell'incarico, alle votazioni delle raccomandazioni e all'approvazione del documento finale. Le condizioni di potenziale CdI dei componenti dei gruppi di lavoro sono state auto-certificate e sono rese pubbliche unitamente agli atti della LG. L'eventuale decisione di "acclarato conflitto d'interesse" è stata presa dal Comitato Tecnico-Scientifico.

Nel caso di acclarati CdI, il componente del panel non ha avuto diritto di voto, almeno per gli aspetti nei quali il CdI avrebbe potuto influenzarne le decisioni.

I CdI che sono stati dichiarati sono riportati nell'Appendice 6.

Altre Dichiarazioni

La segreteria scientifica di questa LG dichiara che la LG stessa è in linea con le Leggi italiane vigenti, con norme e regolamenti delle Agenzie Regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

BIBLIOGRAFIA

- Albert ML, Sparks RW, Helm NA. Melodic Intonation Therapy for aphasia. *Arch. Neurol.* 1973;29: 130–131. doi: 10.1001/archneur.1973.00490260074018
- Anderson, S. W., Todd, M. M., Hindman, B. J., Clarke, W. R., Torner, J. C., Tranel, D., Yoo, B., Weeks, J., Manzel, K. W., & Samra, S. (2006). Effects of intraoperative hypothermia on neuropsychological outcomes after intracranial aneurysm surgery. *Annals of Neurology*, 60(5), 518–527. <https://doi.org/10.1002/ana.21018>
- Basso A. & Chialant D. (1992). *I disturbi lessicali nell'afasia*. Ed. Elsevier-Masson, Milano.
- Basso A. (2005). *Conoscere e rieducare l'afasia*. Ed. Il Pensiero Scientifico, Roma.
- Beukelman, D, Light J. *Augmentative and alternative communication for children and adults*. Baltimore, MD: Paul H. 2020
- Boscarato S. & Modena L (2013). *Terapie mirate al recupero delle funzioni linguistiche*. In: Flosi C., Consolmagno P. & Rossetto T. (2013). *La riabilitazione della persona con afasia*. Ed. Carocci, Roma. Pagine 41-71.
- Brady_MC, Kelly_H, Godwin_J, Enderby_P, Campbell_P. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 6. Art. No.: CD000425. DOI: 10.1002/14651858.CD000425.pub4.
- Breitenstein C, Grewe T, Flöel A, Ziegler W, Springer L, Martus P, Baumgaertner A. Intensive speech and language therapy in patients with chronic aphasia after stroke: a randomised, open-label, blinded-endpoint, controlled trial in a health-care setting. *Lancet.* 2017;15 (389),1528-1538.
- Brouwers M C, Kerkvliet K, Spithoff K. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical, practice guidelines *BMJ.* 2016; 352 :i1152. doi:10.1136/bmj.i1152
- Bucur M, Papagno C. Are transcranial brain stimulation effects long-lasting in post-stroke aphasia? A comparative systematic review and meta-analysis on naming performance. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019 Jul;102:264-289. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.019.
- Caeiro L, Menger C, Ferro JM, Albuquerque R, Figueira ML. Delirium in acute subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2005;19(1):31-8. doi: 10.1159/000081909. Epub 2004 Nov 3. PMID: 15528882.
- Caine D, Breen N, Patterson K. Emergence and progression of 'non-semantic' deficits in semantic dementia. *Cortex.* 2009 Apr;45(4):483-94. doi: 10.1016/j.cortex.2007.07.005.
- Capasso, R., & Miceli, G. (2001). *Esame Neuropsicologico per l'Afasia: ENPA* (Vol. 4). Springer Science & Business Media.
- Capitani, E., & Laiacona, M. (2011). La diagnosi neuropsicologica: Normalità e patologia dal punto di vista statistico. In *Manuale di Neuropsicologia - 2ª edizione* (pp. 53-74). Il Mulino
- Carlomagno S. (1989). *Pragmatica della comunicazione e terapia dell'afasia*. Ed. Masson, Milano.
- Carlomagno S. (2002). *Approcci pragmatici alla terapia dell'afasia*. Ed. Springer, Milano.
- Carpenter J, Cherney LR. Increasing aphasia treatment intensity in an acute inpatient rehabilitation program: A feasibility study. *Aphasiology.* 2016 May 1;30(5):542-565. doi: 10.1080/02687038.2015.1023695.
- Capasso R, Miceli G. *Esame Neuropsicologico per l'Afasia E.N.P.A.* Milano 2001; Springer Verlag.

- Centorrino S. (2013). Terapie nell'afasia progressiva primaria e modificazione dei contesti. In: Flosi C., Consolmagno P. & Rossetto T. (2013). *La riabilitazione della persona con afasia*. Ed. Carocci, Roma. Pagine 161-180.
- Ciancalosi P., Taverna P., Bonisoli N. & Auxilia F. (2013). Terapie di gruppo. In: Flosi C., Consolmagno P. & Rossetto T. (2013). *La riabilitazione della persona con afasia*. Ed. Carocci, Roma. Pagine 117-140.
- Ciurli P, Marangolo P, Basso A. *Esame del Linguaggio (II versione)*. 1996
- Cortese MD, Riganello F, Arcuri F, Pignataro LM, Buglione I. Rehabilitation of aphasia: application of melodic-rhythmic therapy to Italian language. *Front Hum Neurosci*. 2015 Sep 24;9:520. doi: 10.3389/fnhum.2015.00520.
- Cubelli, R. (2019). Clinica dell'afasia. In *Manuale di Neuropsicologia* (pp. 185-211). Zanichelli.
- David R, Enderby P, Bainton D. Treatment of acquired aphasia: speech therapists and volunteers compared. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982 Nov;45(11):957-61. doi: 10.1136/jnnp.45.11.957.
- Denicolai L. Parlare con le immagini. Come i media possono ridare voce a persone affette da afasia. *Form@re, Open Journal per la formazione in rete* 2015;15(1):30-39.
- Ellis C, Peach R, Hardy RY, Lindrooth RC. The influence of race on SLP utilisation and costs among persons with aphasia. *Aphasiology* 2017;31(12):1433–1440. doi: 10.1080/02687038.2017.1303440
- Ellis C, Simpson AN, Bonilha H, Mauldin PD, Simpson KN. The one-year attributable cost of poststroke aphasia. *Stroke*. 2012 May;43(5):1429-31. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.647339.
- Elman, R. (Ed.). *Group treatment of neurogenic communication disorders: The expert clinician's approach* (2nd ed.). San Diego, CA: Plural Publishing. 2007
- Elman, R.J. The Importance of Aphasia Group Treatment for Rebuilding Community and Health. *Topics in Language Disorders* 2007; 27(4): 300-308.
- Filippetti M, Amico AP, Mazzucchelli M, Perin C, Cornaggia CM, Megna M et al. Tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva: la stimolazione elettrica transcranica. *Revisione Narrativa Della Letteratura*. *Giornale italiano di Medicina Riabilitativa* 2021;36(3):23-29.
- Flamand-Roze C, Falissard B, Roze E, Maintigneux L, Beziz J, Chacon A, Join-Lambert C, Adams D, Denier C. Validation of a new language screening tool for patients with acute stroke: the Language Screening Test (LAST). *Stroke*. 2011 May;42(5):1224-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609503.
- Flosi C. Efficacia del Metodo Verbotonale nella rieducazione post-stroke. *Ictus* 2004;1:33- 37
- Flosi C. La comunicazione aumentativa alternativa. In: Flosi C, Consolmagno P, Rossetto T. *La riabilitazione della persona con afasia*. Ed. Carocci, Roma. 2013: 141-159.
- Flosi C. *Afasia post-stroke*. Genova: ERGA. 2021
- Flosi C, Consolmagno P. Indicatori per la riabilitazione delle afasie. In: Flosi C., Consolmagno P. & Rossetto T. (2013). *La riabilitazione della persona con afasia*. Ed. Carocci, Roma. 2013: 17-38.
- Flowers HL, Skoretz Sa, Silver Fl, Rochon E, Fang J, Flamand-Roze C, & Martino R. (2016). Poststroke Aphasia Frequency, Recovery, and Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 97(12). <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2016.03.006>

GBD 2019 Stroke Collaborators. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet. Neurology*, 20(10), 795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)

Gallace, A. & Massetti, G. (2022). Realtà virtuale e aumentata. In: Vallar, G. & Papagno, C. (A cura di), *Manuale di riabilitazione neuropsicologica* (pp. 366-367). Bologna: Il Mulino.

Gialanella, B., Bertolinelli, M., Lissi, M., & Prometti, P. (2011). Predicting outcome after stroke: The role of aphasia. *Disability and Rehabilitation*, 33(2), 122–129. <https://doi.org/10.3109/09638288.2010.488712>

Gilardone G, Longo C, Papagno C. The Role of Working Memory and Short-Term Memory in Sentence Comprehension: A Systematic Review and Meta-Analysis in Probable Alzheimer's Disease. *Neuropsychol Rev*. 2023 Jun 2. doi: 10.1007/s11065-023-09595-2.

Gilardone M, Monti A. (Eds.). *Afasiologia: Clinica, valutazione, trattamento*. FrancoAngeli. 2019

Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011 Mar 15;76(11):1006-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6. Epub 2011 Feb 16.

GRADEpro GDT. GRADEpro guideline development tool [Software]. McMaster University; 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile da gradepro.org: Evidence Prime, Inc.

Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin. Epidemiol*. 2011;64:380–2.

Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):383-94. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.

Henry ML, Hubbard HI, Grasso SM, Mandelli ML, Wilson SM, Sathishkumar MT et al. Retraining speech production and fluency in non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia. *Brain: A Journal of Neurology*. 2018;141(6):1799–1814. <https://doi.org/10.1093/brain/awy101>

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponibile da: www.cochrane-handbook.org (ultimo accesso 31 marzo 2023)

Hillis A. *The handbook of adult language disorders - 2nd Edition*. Psychology Press. 2015

Holland AL & Elman RJ (Eds.). *Neurogenic communication disorders and the life participation approach: The social imperative in supporting individuals and families*. Plural Publishing. 2020

Husak RS, Wallace SE, Marshall RC, Visch-Brin EG. A systematic review of aphasia therapy provided in the early period of post-stroke recovery. *Aphasiology* 2023;37(1):143-176.

Jacobs M, Ellis C. Aphasianomics: estimating the economic burden of poststroke aphasia in the United States. *Aphasiology* 2023;37(1):25-38.

Jauss M, Allendorfer J, Stolz E, Schutz HJ, Misselwitz B. Treatment results of stroke patients aged >80 years receiving intravenous rt-PA. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(2-3):305-6. doi: 10.1159/000105685.

Jokel R. Maintenance and generalization of lexical items in primary progressive aphasia: Reflections from the roundtable discussion at the 2021 Clinical Aphasiology Conference. *Am J Speech Lang Pathol*. 2022 Oct 25;31(5S):2395-2403. doi: 10.1044/2022_AJSLP-21-00275.

- Kerr J. Assessment of acquired language problems. In *Assessment in speech and language therapy* (pp. 99-127). Routledge. 2018
- Iacono G., Facchinelli D., Cretti F., & Banal S. (2004). *Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute, Versione breve*. Gardolo (TN): Erikson.
- Lanyon LE, Rose ML, Worrall L. The efficacy of outpatient and community-based aphasia group interventions: a systematic review. *Int J Speech Lang Pathol*. 2013 Aug;15(4):359-74. doi: 10.3109/17549507.2012.752865.
- Lazar RM, Boehme AK. Aphasia As a Predictor of Stroke Outcome. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 Sep 19;17(11):83. doi: 10.1007/s11910-017-0797-z.
- Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol*. 2020 Feb;131(2):474-528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002. Epub 2020 Jan 1. Erratum in: *Clin Neurophysiol*. 2020 May;131(5):1168-1169.
- Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*. 2017 Jan;128(1):56-92. doi: 10.1016/j.clinph.2016.10.087
- Leff, A. P., & Howard, D. (2012). Stroke: Has speech and language therapy been shown not to work?. *Nature Reviews Neurology*, 8 (11), 600.
- Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA.
- Logroscino, G., Piccininni, M., Graff, C., Hardiman, O., Ludolph, A. C., Moreno, F., Otto, M., Remes, A. M., Rowe, J. B., Seelaar, H., Solje, E., Stefanova, E., Traykov, L., Jelic, V., Rydell, M. T., Pender, N., Anderl-Straub, S., Barandiaran, M., Gabilondo, A., ... FRONTIERS group. (2023). Incidence of Syndromes Associated With Frontotemporal Lobar Degeneration in 9 European Countries. *JAMA Neurology*, 80(3), 279–286. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.5128>
- Luzzatti C. I disturbi del linguaggio orale: l'afasia. In *Manuale di Neuropsicologia (Terza edizione)* (pp. 95-128). Il Mulino. 2018
- Luzzatti C. Principi di Neurolinguistica. In *Afasiologia: Clinica, valutazione, trattamento* (pp. 11-21). Franco Angeli. 2019
- Luzzatti C, Willmes K, De Bleser R. *Aachener Aphasia Test: Versione Italiana (Seconda edizione)*. Firenze: O.S. Organizzazioni Speciali. 1996
- Marshall RC, Wertz RT, Weiss DG, Aten JL, Brookshire RH, Garcia-Bunuel L, Holland AL, Kurtzke JF, LaPointe LL, Milianti FJ, et al. Home treatment for aphasic patients by trained nonprofessionals. *J Speech Hear Disord*. 1989 Aug;54(3):462-70. doi: 10.1044/jshd.5403.462.
- Mayberry EJ, Sage K, Ralph MA. At the edge of semantic space: the breakdown of coherent concepts in semantic dementia is constrained by typicality and severity but not modality. *J Cogn Neurosci*. 2011 Sep;23(9):2240-51. doi: 10.1162/jocn.2010.21582.
- Mesulam, M.-M., Rogalski, E. J., Wieneke, C., Hurley, R. S., Geula, C., Bigio, E. H., Thompson, C. K., & Weintraub, S. (2014). Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nature Reviews. Neurology*, 10(10), 554–569. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.159>

Mette Brandt Eriksen, The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review, *J Med Libr Assoc.* 2018 Oct; 106(4): 420–43. doi: 10.5195/jmla.2018.345

Miceli G, Caltagirone C, Gainotti G, Masullo C, Silveri MC, Villa G. Influence of age, sex, literacy and pathologic lesion on incidence, severity and type of aphasia. *Acta Neurol Scand.* 1981;64(5):370–382. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1981.tb04416.x>

Miceli, G., Laudanna, A., Burani, C., & Capasso, R. (1994). *Batteria per l'analisi dei deficit afasici*, B.A.D.A. Roma: Cepsag, Università Cattolica del Sacro Cuore Policlinico Gemelli.

Miceli, G., Laudanna, A., Burani, C., & Capasso, R. (2002). *Batteria per l'analisi dei deficit afasici B.A.D.A. Versione computerizzata*. Bologna: E.M.S.

Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol.* 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017.

Nouwens F, Visch-Brink EG, Van de Sandt-Koenderman MM, Dippel DW, Koudstaal PJ, de Lau LM. Optimal timing of speech and language therapy for aphasia after stroke: more evidence needed. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(8):885-93. doi: 10.1586/14737175.2015.1058161.

Nouwens F, de Lau LM, Visch-Brink EG, van de Sandt-Koenderman WM, Lingsma HF, Goosen S, Blom DM, Koudstaal PJ, Dippel DW. Efficacy of early cognitive-linguistic treatment for aphasia due to stroke: A randomised controlled trial (Rotterdam Aphasia Therapy Study-3). *Eur Stroke J.* 2017 Jun;2(2):126-136. doi: 10.1177/2396987317698327.

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

Palmer R, Dimairo M, Cooper C, Enderby P, Brady M, Bowen A et al. Self-managed, computerised speech and language therapy for patients with chronic aphasia post-stroke compared with usual care or attention control (Big CACTUS): a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2019 Sep;18(9):821-833. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30192-9.

Paolucci S, Grasso MG, Antonucci G, Bragoni M, Troisi E, Morelli, D et al. Mobility status after inpatient stroke rehabilitation: 1-year follow-up and prognostic factors. *Arch Phys Med Rehabil.* 2021;82(1):2–8. doi.org/10.1053/apmr.2001.18585

The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. *Review Manager (RevMan)*. Version 5.4. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2020.

Paradis M., & Canzanella A. (2001). *Bilingual Aphasia Test (B.A.T.)* Hillsdale NJ: Erlbaum.

Paradis M., & Canzanella A. (2002). *Bilingual Aphasia Test (B.A.T.)*. Versione computerizzata. Bologna: E.M.S.

Pierce JE, Menahemi-Falkov M, O'Halloran R, Togher L, Rose ML. Constraint and multimodal approaches to therapy for chronic aphasia: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rehabil.* 2019 Aug;29(7):1005-1041. doi: 10.1080/09602011.2017.1365730.

Pisoni, A. Stimolazioni magnetiche ed elettriche transcraniche e riabilitazione neuropsicologica. In: Vallar, G. & Papagno, C. (2022). *Manuale di riabilitazione neuropsicologica*. Ed. Il Mulino, Bologna. Pagine 346-350.

Pulvermüller F, Roth VM. Communicative aphasia treatment as a further development of PACE therapy. *Aphasiology*. 1991;5:39-50. DOI: 10.1080/02687039108248518

Pulvermüller F, Neininger B, Elbert T, Mohr B, Rockstroh B, Koebbel P, Taub E. Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke*. 2001 Jul;32(7):1621-6. doi: 10.1161/01.str.32.7.1621

Raymer AM, Rothi LJG. (Eds.). *The Oxford Handbook of aphasia and language disorders*. Oxford University Press. 2018

Roberts, S; Bruce, RM; (...); Price, CJ (2022), Better long-term speech outcomes in stroke survivors who received early clinical speech and language therapy: What's driving recovery? *Neuropsychological Rehabilitation*, 32 (9) , pp.2319-2341

Romani C, Thomas L, Olson A, Lander L. Playing a team game improves word production in poststroke aphasia. *Aphasiology* 2019;33(3):253-288. doi: 10.1080/02687038.2018.1548205

Rose ML, Attard MC. Practices and challenges in community aphasia groups in Australia: Results of a national survey. *Int J Speech Lang Pathol*. 2015 Jun;17(3):241-51. doi: 10.3109/17549507.2015.1010582.

Schumacher R, Halai AD, Lambon Ralph MA. Assessing executive functions in post-stroke aphasia-utility of verbally based tests. *Brain Commun*. 2022 Apr 26;4(3):fcac107. doi: 10.1093/braincomms/fcac107.

Spaccavento S, Falcone R, Cellamare F, Picciola P, Glueckauf RL. Effects of computer-based therapy versus therapist-mediated therapy in stroke-related aphasia: Pilot non-inferiority study. *J Commun Disord*. 2021 Nov-Dec;94:106158. doi: 10.1016/j.jcomdis.2021.106158.

Stark BC, Warburton EA. Improved language in chronic aphasia after self-delivered iPad speech therapy, *Neuropsychological Rehabilitation*. 2018;28(5):818-831, DOI: 10.1080/09602011.2016.1146150

Thomas L, Lander L, Cox N, Romani C. Speech and language therapy for aphasia: Parameters and outcomes. *Aphasiology* 2020;34(5):603-642.

Threats T, Worrall L. Classifying communication disability using the ICF. *Advances in Speech Language Pathology* 2004;6(1):53-62. doi: 10.1080/14417040410001669426

Trombetti B, Flosi C. *Terapie pragmatiche-conversazionali*. In: Flosi C., Consolmagno P. & Rossetto T. (2013). *La riabilitazione della persona con afasia*. Ed. Carocci, Roma. 2013:97-116.

Tsouli, S., Kyritsis, A. P., Tsagalis, G., Virvidaki, E., & Vemmos, K. N. (2009). Significance of aphasia after first-ever acute stroke: Impact on early and late outcomes. *Neuroepidemiology*, 33(2), 96–102. <https://doi.org/10.1159/000222091>

Tsujimoto K., Mizuno K., Nishida D., Tahara M., Yamada E., Shindo S., Kasuga S., Liu M. (2019). Prism adaptation changes resting-state functional connectivity in the dorsal stream of visual attention networks in healthy adults: A fMRI study. *Cortex*, 119:594-605.

Turriziani P, Chiaramonte G, Mangano GR, Bonaventura RE, Smirni D, Oliveri M. Improvement of phonemic fluency following leftward prism adaptation. *Sci Rep*. 2021 Mar 31;11(1):7313. doi: 10.1038/s41598-021-86625-0.

Varkanitsa M, Godecke E, Kiran S. How Much Attention Do We Pay to Attention Deficits in Poststroke Aphasia? *Stroke*. 2023 Jan;54(1):55-66. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.037936.

Villardita C, Quattropiani MC, Lomeo C, Gruppo Italiano WAB. (1984). La Western Aphasia Battery Italiana (WABIT). *Phoenix*, 4, 379-398.

Wallentin M. Sex differences in post-stroke aphasia rates are caused by age. A meta-analysis and database query. *PloS One* 2018;13(12): e0209571. doi.org/10.1371/journal.pone.0209571

Weiss J.C. Art Therapy with an Aphasic Patient: Relerning Communication Skills and Expressing Feelings. In: Weiss J.C. (2012). *Expressive Therapy with Elders and the Disabled*. Taylor and Francis, New York, pp 79-100. 2012

Westwood, S.J., & Romani, C. (2017). Transcranial direct current stimulation (tDCS) modulation of picture naming and word reading: A meta-analysis of single session tDCS applied to healthy participants. *Neuropsychologia*, 104, 234-249. doi: 10.1016

Westwood SJ, Olson A, Miall RC, Nappo R, Romani C. Limits to tDCS effects in language: Failures to modulate word production in healthy participants with frontal or temporal tDCS. *Cortex*. 2017 Jan;86:64-82. doi: 10.1016/j.cortex.2016.10.016.

Whitworth A, Webster J, Howard DA. *Cognitive Neuropsychological Approach to Assessment and Intervention in Aphasia: A clinician's guide* (2nd ed.). Psychology Press. 2013. <https://doi.org/10.4324/9781315852447>

Zhang J, Yu J, Bao Y, Xie Q, Xu Y, Zhang J, Wang P. Constraint-induced aphasia therapy in post-stroke aphasia rehabilitation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017 Aug 28;12(8):e0183349. doi: 10.1371/journal.pone.0183349.

Zhengh, C., Lynch, L. & Taylor, N. (2016). Effect of computer therapy in aphasia: a systematic review. *Aphasiology*, 30, (2-3), 211-244.

APPENDICI ALLA LINEA GUIDA

Appendici QC1

Appendice 1.1. Criteri di inclusione PICO

Quesito clinico	Nel paziente con afasia da ictus il trattamento riabilitativo da parte di professionisti è più efficace rispetto ad un trattamento con personale non specializzato?
Popolazione	Adulti (≥ 18 anni) con afasia conseguente a ictus valutata attraverso batterie standardizzate
Intervento	Trattamento del linguaggio attraverso logopedia (da parte della figura professionale del logopedista/speech-language therapist o di un neuropsicologo/neuropsychologist), individuale o di gruppo, per un minimo di 10 ore, con frequenza di almeno 2 volte la settimana.
Confronto	Trattamento con personale non specializzato: partecipazione a qualsiasi tipo di attività sociale, quale conversazione individuale o di gruppo, musicoterapia, terapie arte-mediate (gruppi teatrali, cori, attività di volontariato) o terapia occupazionale o Usual Care se non specificato.
Esiti	- Comunicazione funzionale; - Linguaggio recettivo: comprensione uditiva, comprensione della lettura; - Linguaggio espressivo: denominazione, scrittura, fluenza verbale, produzione narrativa e conversazione; - Tono dell'umore; - Qualità della vita
Disegno di studio	Revisioni sistematiche (RS) di studi controllati randomizzati (RCT); se non disponibili se non disponibili verranno ricercati RCT pubblicati successivamente alla/e RS inclusa/e.

Appendice 1.2. Strategia di ricerca

Revisioni Sistematiche: 04 Agosto 2022

Cochrane Library issue 8, 2022

- #1 MeSH descriptor: [Aphasia] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Language Disorders] this term only
- #3 MeSH descriptor: [Speech Disorders] this term only
- #4 MeSH descriptor: [Anomia] this term only
- #5 (aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic):ti,ab
- #6 (acquired near/5 (speech or language* or linguistic or communicat*) near/5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)):ti,ab
- #7 ((stroke or post-stroke or "Cerebrovascular accident" or CVA or hemorrhagic or ischemic) and ((speech or language* or linguistic or communicat*) near/5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)):ti,ab
- #8 {OR #1-#7}
- #9 MeSH descriptor: [Aphasia] explode all trees and with qualifier(s): [rehabilitation - RH, therapy - TH]
- #10 [mh aphasia/RH,TH] or [mh ^"language disorders"/RH,TH] or [mh ^"speech disorders"/RH,TH] or [mh ^anomia/RH,TH]
- #11 MeSH descriptor: [Language Disorders] this term only and with qualifier(s): [rehabilitation - RH, therapy - TH]
- #12 MeSH descriptor: [Rehabilitation of Speech and Language Disorders] explode all trees
- #13 ((speech or language* or linguistic or aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic) near/5 (therap* or train* or rehabilitat* or treat* or remedi* or intervention* or pathol*)):ti,ab
- #14 (SLT or SLP):ti,ab
- #15 (cognitive next training):ti,ab
- #16 (neuropsycholog* near/5 (train* or rehabilitat* or treat* or intervention*)):ti,ab

- #17 (neuropsychologist* or logopedist* or (speech NEXT therapist*) or (speech near/3 pathologist*)):ti,ab
- #18 ((professional or qualified) near/3 (treatment* or therapist*)):ti,ab
- #19 {OR #9-#18}
- #20 #8 AND #19
- #21 (pediatric or paediatric or infant or infants or child or children* or childhood or neonat* or juvenile* or toddler*):ti
- #22 ([mh ^child] or [mh ^"child, preschool"] or [mh ^"adult children"] or [mh ^adolescent] or [mh infant]) not [mh adult]
- #23 #21 or #22
- #24 #20 not #23 in Cochrane Reviews

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to August 04, 2022>

- 1 exp aphasia/
- 2 language disorders/ or speech disorders/ or anomia/
- 3 (aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic).tw.
- 4 (acquired adj5 (speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)):ti,ab.
- 5 ((stroke or post-stroke or Cerebrovascular accident or CVA or hemorrhagic or ischemic) and ((speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*))).ti,ab.
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 exp aphasia/rh, th or language disorders/rh, th or speech disorders/rh, th or anomia/rh, th (5852)
- 8 exp "rehabilitation of speech and language disorders"/
- 9 ((speech or language\$ or linguistic or aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic) adj5 (therap\$ or train\$ or rehabilitat\$ or treat\$ or remediat\$ or intervention\$ or pathol\$)).tw.
- 10 (SLT or SLP).tw.
- 11 cognitive training.ti,ab.
- 12 (neuropsycholog* adj5 (train* or rehabilitat* or treat* or intervention*)):ti,ab.
- 13 (neuropsychologist* or logopedist* or speech therapist* or (speech adj3 pathologist*)):tw.
- 14 ((professional or qualified) adj3 (treatment* or therapist*)):tw.
- 15 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
- 16 6 and 15
- 17 (pediatric or paediatric or infant or infants or child or children\$ or childhood or neonat\$ or juvenile\$ or toddler\$).ti.
- 18 (child/ or child, preschool/ or adult children/ or adolescent/ or exp infant/) not exp adult/ (2070608)
- 19 17 or 18
- 20 16 not 19
- 21 "systematic review"/ or meta analysis/
- 22 "meta analysis (topic)"/
- 23 "systematic review (topic)"/
- 24 biomedical technology assessment/
- 25 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
- 26 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
- 27 (((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)):ti,ab.
- 28 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
- 29 (handsearch* or hand search*).ti,ab.
- 30 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
- 31 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
- 32 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
- 33 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.

- 34 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
 35 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
 36 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
 37 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
 38 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
 39 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38
 40 20 and 39

Database: Embase <1974 to 2022 August 04>

- 1 exp *aphasia/ or *dysphasia/
 2 *language disability/ or *speech disorder/
 3 (aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic).tw.
 4 (acquired adj5 (speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)).ti,ab.
 5 ((stroke or post-stroke or Cerebrovascular accident or CVA or hemorrhagic or ischemic) and ((speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*))).ti,ab.
 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
 7 exp aphasia/rh, th, dm or dysphasia/rh, th, dm or language disability/rh, th, dm or speech disorder/rh, th, dm
 8 exp speech rehabilitation/
 9 ((speech or language\$ or linguistic or aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic) adj5 (therap\$ or train\$ or rehabilitat\$ or treat\$ or remediat\$ or intervention\$ or pathol\$)).tw.
 10 (SLT or SLP).tw.
 11 cognitive training.ti,ab.
 12 (neuropsycholog* adj5 (train* or rehabilitat* or treat* or intervention*)).ti,ab.
 13 (neuropsychologist* or logopedist* or speech therapist* or (speech adj3 pathologist*)).tw.
 14 ((professional or qualified) adj3 (treatment* or therapist*)).tw.
 15 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
 16 6 and 15
 17 (paediatric or paediatric or infant or infants or child or children\$ or childhood or neonate\$ or juvenile\$ or toddler\$).ti.
 18 (child/ or juvenile/ or exp infant/ or preschool child/ or school child/ or toddler/) not (adult/ or aged/ or middle aged/ or young adult/)
 19 17 or 18
 20 16 not 19
 21 "systematic review"/ or meta analysis/
 22 "meta analysis (topic)"/
 23 "systematic review (topic)"/
 24 biomedical technology assessment/
 25 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
 26 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
 27 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.
 28 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
 29 (handsearch* or hand search*).ti,ab.
 30 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
 31 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
 32 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
 33 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or biomedical technology assessment*).mp,hw.
 34 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
 35 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.

- 36 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
- 37 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
- 38 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
- 39 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38
- 40 20 and 39

Database: APA PsycInfo <1806 to August Week 1 2022>

- 1 exp aphasia/
- 2 language disorders/ or speech disorders/
- 3 (aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic).tw.
- 4 (acquired adj5 (speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)).ti,ab.
- 5 ((stroke or post-stroke or Cerebrovascular accident or CVA or hemorrhagic or ischemic) and ((speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*))).ti,ab.
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 ((speech or language\$ or linguistic or aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic) adj5 (therap\$ or train\$ or rehabilitat\$ or treat\$ or remediat\$ or intervention\$ or pathol\$)).tw.
- 8 (SLT or SLP).tw.
- 9 cognitive training.ti,ab.
- 10 (neuropsycholog* adj5 (train* or rehabilitat* or treat* or intervention*)).ti,ab.
- 11 (neuropsychologist* or logopedist* or speech therapist* or (speech adj3 pathologist*)).tw.
- 12 ((professional or qualified) adj3 (treatment* or therapist*)).tw.
- 13 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
- 14 6 and 13
- 15 (pediatric or paediatric or infant or infants or child or children\$ or childhood or neonat\$ or juvenile\$ or toddler\$).ti.
- 16 14 not 15
- 17 "systematic review"/ or meta analysis/
- 18 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
- 19 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
- 20 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.
- 21 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
- 22 (handsearch* or hand search*).ti,ab.
- 23 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
- 24 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
- 25 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
- 26 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
- 27 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
- 28 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
- 29 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
- 30 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
- 31 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30
- 32 16 and 31

CINAHL EBSCOHOST

- S28 S15 AND S27
- S27 S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26

S26 (((TI indirect OR AB indirect) OR (TI "indirect treatment" OR AB "indirect treatment") OR (TI mixed-treatment OR AB mixed-treatment)) W1 (TI comparison* OR AB comparison*))

S25 ((TI comparative OR AB comparative) N3 ((TI efficacy OR AB efficacy) OR (TI effectiveness OR AB effectiveness)))

S24 ((TI "meta regression*" OR AB "meta regression*") OR (TI metaregression* OR AB metaregression*))

S23 ((TI "met analy*" OR AB "met analy*") OR (TI metanaly* OR AB metanaly*) OR (TI "technology assessment*" OR AB "technology assessment*") OR (TI HTA OR AB HTA) OR (TI HTAs OR AB HTAs) OR (TI "technology overview*" OR AB "technology overview*") OR (TI "technology appraisal*" OR AB "technology appraisal*"))

S22 ((TI "mantel haenszel" OR AB "mantel haenszel") OR (TI peto OR AB peto) OR (TI "der simonian" OR AB "der simonian") OR (TI dersimonian OR AB dersimonian) OR (TI "fixed effect*" OR AB "fixed effect*") OR (TI "latin square*" OR AB "latin square*"))

S21 ((TI handsearch* OR AB handsearch*) OR (TI "hand search*" OR AB "hand search*"))
4,887

S20 ((TI "data syntheses*" OR AB "data syntheses*") OR (TI "data extraction*" OR AB "data extraction*") OR (TI "data abstraction*" OR AB "data abstraction*"))

S19 (((TI integrative OR AB integrative) N3 ((TI review* OR AB review*) OR (TI overview* OR AB overview*))) OR ((TI collaborative OR AB collaborative) N3 ((TI review* OR AB review*) OR (TI overview* OR AB overview*))) OR ((TI pool* OR AB pool*) N3 (TI analy* OR AB analy*)))

S18 (((TI quantitative OR AB quantitative) N3 ((TI review* OR AB review*) OR (TI overview* OR AB overview*) OR (TI syntheses* OR AB syntheses*))) OR ((TI research OR AB research) N3 ((TI integrati* OR AB integrati*) OR (TI overview* OR AB overview*))))

S17 (((TI systematic* OR AB systematic*) N3 ((TI review* OR AB review*) OR (TI overview* OR AB overview*))) OR ((TI methodologic* OR AB methodologic*) N3 ((TI review* OR AB review*) OR (TI overview* OR AB overview*))))

S16 (MH "systematic review") OR (MH "meta analysis")

S15 S5 AND S14

S14 S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13

S13 (((TI professional OR AB professional) OR (TI qualified OR AB qualified)) N3 ((TI treatment* OR AB treatment*) OR (TI therapist* OR AB therapist*)))

S12 ((TI neuropsychologist* OR AB neuropsychologist*) OR (TI logopedist* OR AB logopedist*) OR (TI "speech therapist*" OR AB "speech therapist*") OR ((TI speech OR AB speech) N3 (TI pathologist* OR AB pathologist*)))

S11 ((TI neuropsycholog* OR AB neuropsycholog*) N5 ((TI train* OR AB train*) OR (TI rehabilitat* OR AB rehabilitat*) OR (TI treat* OR AB treat*) OR (TI intervention* OR AB intervention*)))

S10 (TI "cognitive training" OR AB "cognitive training")

S9 TI (SLT or SLP)

S8 TI ((speech or language or linguistic or aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic) N5 (therap* or train* or rehabilitat* or treat* or remedi* or intervent* or pathol*)) OR AB ((speech or language or linguistic or aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic) N5 (therap* or train* or rehabilitat* or treat* or remedi* or intervent* or pathol*))

S7 (MH "Rehabilitation, Speech and Language") OR (MH "Speech-Language Pathologists") OR (MH "Speech-Language Pathology") OR (MH "Speech Therapy+") OR (MH "Language Therapy")

S6 (MH "Aphasia+/RH/TH") OR (MH "Speech Disorders/RH/TH ") OR (MH "Language Disorders/RH/TH ") OR (MH "Anomia/RH/TH ")

S5 S1 OR S2 OR S3 OR S4

S4 TI ((speech or language* or linguistic or communicat*) N5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)) OR AB ((speech or language* or linguistic or communicat*) N5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*))

S3 TI (aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic) OR AB (aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic)

S2 (MH "Speech Disorders") OR (MH "Language Disorders") OR (MH "Anomia")

S1 MH "Aphasia+"

Epistemonikos

(title:(aphasi* OR dysphasi* OR anomia OR anomic)) OR abstract:(aphasi* OR dysphasi* OR anomia OR anomic)) AND (title:(neuropsychologist* OR logopedist* OR speech therapist* OR speech pathologist*) OR ((speech OR language* OR linguistic OR aphasi* OR dysphasi* OR anomia OR anomic) AND (therap* OR train* OR rehabilitat* OR treat* OR remediat* OR intervention* OR pathol*)) OR (neuropsycholog* AND (train* OR rehabilitat* OR treat* OR intervention*)) OR ("professional therapist" OR "qualified therapist")) OR abstract:(neuropsychologist* OR logopedist* OR speech therapist* OR speech pathologist*) OR ((speech OR language* OR linguistic OR aphasi* OR dysphasi* OR anomia OR anomic) AND (therap* OR train* OR rehabilitat* OR treat* OR remediat* OR intervention* OR pathol*)) OR (neuropsycholog* AND (train* OR rehabilitat* OR treat* OR intervention*)) OR ("professional therapist" OR "qualified therapist"))

RCT: dal 2015 al 18 agosto 2022

Cochrane CENTRAL, issue 8, 2022

- #1 MeSH descriptor: [Aphasia] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Language Disorders] this term only
- #3 MeSH descriptor: [Speech Disorders] this term only
- #4 MeSH descriptor: [Anomia] this term only
- #5 (aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic):ti,ab
- #6 ((speech or language* or linguistic or communicat*) near/5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)):ti,ab
- #7 {OR #1-#6}
- #8 MeSH descriptor: [Aphasia] explode all trees and with qualifier(s): [rehabilitation - RH, therapy - TH]
- #9 [mh aphasia/RH,TH] or [mh ^"language disorders"/RH,TH] or [mh ^"speech disorders"/RH,TH] or [mh ^"anomia"/RH,TH]
- #10 MeSH descriptor: [Language Disorders] this term only and with qualifier(s): [rehabilitation - RH, therapy - TH]
- #11 MeSH descriptor: [Rehabilitation of Speech and Language Disorders] explode all trees
- #12 ((speech or language* or linguistic or aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic) near/5 (therap* or train* or rehabilitat* or treat* or remediat* or intervention* or pathol*)):ti,ab
- #13 (SLT or SLP):ti,ab
- #14 (melodic next intonation next therap* or MIT):ti,ab
- #15 (cognitive next training):ti,ab
- #16 (neuropsycholog* near/5 (train* or rehabilitat* or treat* or intervention*)):ti,ab
- #17 (neuropsychologist* or logopedist* or (speech NEXT therapist*) or (speech near/3 pathologist*)):ti,ab
- #18 ((professional or qualified) near/3 (treatment* or therapist*)):ti,ab
- #19 {OR #8-#18}
- #20 #7 AND #19
- #21 (pediatric or paediatric or infant or infants or child or children* or childhood or neonat* or juvenile* or toddler*):ti
- #22 ([mh ^child] or [mh ^"child, preschool"] or [mh ^"adult children"] or [mh ^adolescent] or [mh infant]) not [mh adult]
- #23 #21 or #22
- #24 #20 not #23 with Publication Year from 2015 to present, in Trials

Ovid MEDLINE(R) ALL

- 1 exp aphasia/
- 2 language disorders/ or speech disorders/ or anomia/
- 3 (aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic).tw.
- 4 ((speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)):ti,ab.
- 5 1 or 2 or 3 or 4

6 exp aphasia/rh, th or language disorders/rh, th or speech disorders/rh, th or anomia/rh, th
7 exp "rehabilitation of speech and language disorders"/
8 ((speech or language\$ or linguistic or aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic) adj5 (therap\$ or train\$ or rehabilitat\$ or treat\$ or remediat\$ or intervention\$ or pathol\$)).tw.
9 (SLT or SLP).tw.
10 (melodic intonation therap\$ or MIT).tw.
11 cognitive training.ti,ab.
12 (neuropsycholog* adj5 (train* or rehabilitat* or treat* or intervention*)).ti,ab.
13 (neuropsychologist* or logopedist* or speech therapist* or (speech adj3 pathologist*)).tw.
14 ((professional or qualified) adj3 (treatment* or therapist*)).tw.
15 or/6-14
16 5 and 15
17 (pediatric or paediatric or infant or infants or child or children\$ or childhood or neonat\$ or juvenile\$ or toddler\$).ti.
18 (child/ or child, preschool/ or adult children/ or adolescent/ or exp infant/) not exp adult/ (2072854)
19 17 or 18
20 16 not 19
21 randomized controlled trial.pt.
22 controlled clinical trial.pt.
23 random*.ab.
24 placebo.ab.
25 clinical trials as topic.sh.
26 random allocation.sh.
27 trial.ti.
28 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
29 exp animals/ not humans.sh.
30 28 not 29
31 20 and 30
32 limit 31 to yr="2015 -Current"

Embase

1 exp aphasia/ or dysphasia/
2 language disability/ or speech disorder/
3 (aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic).tw.
4 (acquired adj5 (speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)).ti,ab.
5 ((stroke or post-stroke or Cerebrovascular accident or CVA or hemorrhagic or ischemic) and ((speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*))).ti,ab.
6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
7 exp aphasia/rh, th, dm or dysphasia/rh, th, dm or language disability/rh, th, dm or speech disorder/rh, th, dm
8 exp speech rehabilitation/
9 ((speech or language\$ or linguistic or aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic) adj5 (therap\$ or train\$ or rehabilitat\$ or treat\$ or remediat\$ or intervention\$ or pathol\$)).tw.
10 (SLT or SLP).tw.
11 (melodic intonation therap\$ or MIT).tw.
12 cognitive training.ti,ab.
13 (neuropsycholog* adj5 (train* or rehabilitat* or treat* or intervention*)).ti,ab.
14 (neuropsychologist* or logopedist* or speech therapist* or (speech adj3 pathologist*)).tw.
15 ((professional or qualified) adj3 (treatment* or therapist*)).tw.
16 or/7-15
17 6 and 16
18 (paediatric or paediatric or infant or infants or child or children\$ or childhood or neonate\$ or juvenile\$ or toddler\$).ti.

- 19 (child/ or juvenile/ or exp infant/ or preschool child/ or school child/ or toddler/) not (adult/ or aged/ or middle aged/ or young adult/)
- 20 18 or 19
- 21 17 not 20
- 22 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/
- 23 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind\$3 or mask\$3)) or (random\$ adj (assign\$ or allocat\$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut\$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab.
- 24 22 or 23
- 25 animal/ not human/
- 26 24 not 25
- 27 21 and 26
- 28 limit 27 to yr="2015 -Current"

APA PsycInfo

- 1 exp aphasia/
- 2 language disorders/ or speech disorders/
- 3 (aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic).tw.
- 4 (acquired adj5 (speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)).ti,ab.
- 5 ((stroke or post-stroke or Cerebrovascular accident or CVA or hemorrhagic or ischemic) and ((speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*))).ti,ab.
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 ((speech or language\$ or linguistic or aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic) adj5 (therap\$ or train\$ or rehabilitat\$ or treat\$ or remediati\$ or intervention\$ or pathol\$)).tw.
- 8 (SLT or SLP).tw.
- 9 (melodic intonation therap\$ or MIT).tw.
- 10 cognitive training.ti,ab.
- 11 (neuropsycholog* adj5 (train* or rehabilitat* or treat* or intervention*)).ti,ab.
- 12 (neuropsychologist* or logopedist* or speech therapist* or (speech adj3 pathologist*)).tw.
- 13 ((professional or qualified) adj3 (treatment* or therapist*)).tw.
- 14 or/7-13
- 15 6 and 14
- 16 (pediatric or paediatric or infant or infants or child or children\$ or childhood or neonat\$ or juvenile\$ or toddler\$).ti.
- 17 15 not 16
- 18 exp Clinical Trials/
- 19 (random* or (clinical adj3 trial*) or (reserch adj3 design*) or (evaluat adj3 stud*) or (prospective* adj3 stud*)).tw.
- 20 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj3 (blind* or mask*)).tw.
- 21 18 or 19 or 20
- 22 17 and 21
- 23 limit 22 to yr="2015 -Current"

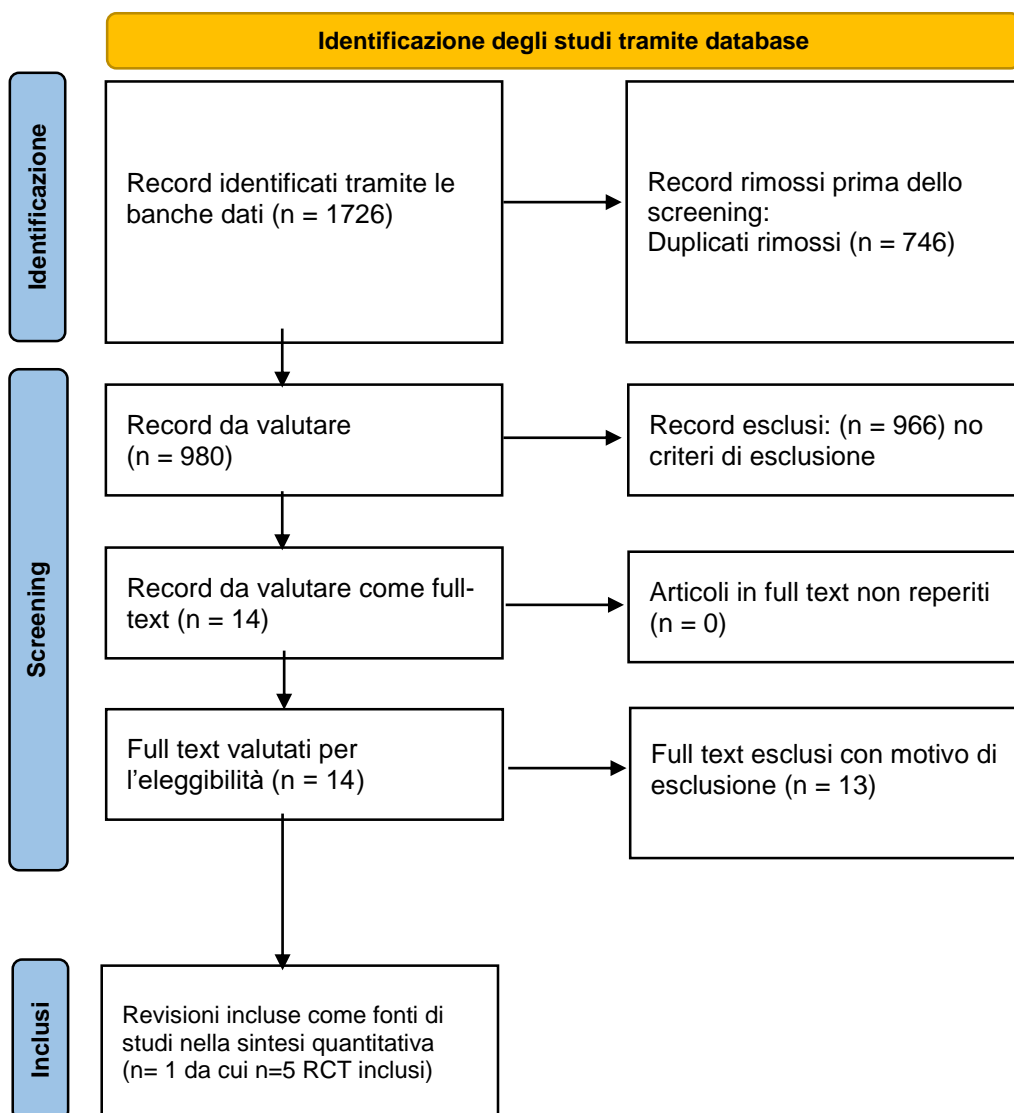
CINAHL EBSCOHOST

- S44 S42 not S43 S43 TI child* S42 S18 and S41 S41 S19 or S20 or S21 or S22 or S23 or S24 or S25 or S26 or S27 or S28 or S29 or S32 or S33 or S36 or S37 or S40
- S40 S38 and S39
- S39 TI (group* or subject* or patient*) or AB (group* or subject* or patient*)
- S38 TI (control or treatment or experiment* or intervention) or AB (control or treatment or experiment* or intervention)
- S37 TI (assign* or alternate or allocat* or counterbalance* or multiple baseline* or ABAB design*) or AB (assign* or alternate or allocat*

or counterbalance* or multiple baseline* or ABAB design*)
 S36 S34 and S35
 S35 TI trial* or AB trial*
 S34 TI (clin* or intervention* or compar* or experiment* or therapeutic) or AB (clin* or intervention* or compar* or experiment* or therapeutic)
 S33 TI (cross?over or control* or factorial or sham) or AB (cross?over or control* or factorial or sham)
 S32 S30 and S31
 S31 TI (blind* or mask*) or AB (blind* or mask*)
 S30 TI (singl* or doubl* or tripl* or trebl*) or AB (singl* or doubl* or tripl* or trebl*)
 S29 TI random* or AB random*
 S28 PT clinical trial
 S27 (MH "Clinical Research") OR (MH "Clinical Nursing Research")
 S26 (MH "Nonrandomized Trials") OR (MH "Study Design") OR (MH "Community Trials") OR (MH "One-Shot Case Study") OR (MH "Experimental Studies") OR (MH "Pretest-Posttest Design") OR (MH "Solomon Four-Group Design") OR (MH "Static Group Comparison")
 S25 (MH "Quasi-Experimental Studies")
 S24 (MH "Factorial Design")
 S23 (MH "Control (Research)") OR (MH "Control Group")
 S22 (MH "Comparative Studies")
 S21 (MH "Clinical Trials+")
 S20 (MH "Crossover Design")
 S19 (MH "Random Sample") OR (MH "Random Assignment")
 S18 S16 or S17
 S17 (MH "Language Disorders/RH/TH") OR (MH "Aphasia/RH/TH") OR (MH "Aphasia, Broca/RH/TH") OR (MH "Aphasia, Wernicke/RH/TH")
 S16 S7 and S15
 S15 S8 or S9 or S10 or S11 or S14
 S14 S12 and S13
 S13 TI (therap* or train* or rehabilitat* or treat* or pathol*) or AB (therap* or train* or rehabilitat* or treat* or pathol*)
 S12 TI (speech or language or aphasia or dysphasia) or AB (speech or language or aphasia or dysphasia)
 S11 (MH "Speech-Language Pathologists")
 S10 (MH "Communication Skills Training")
 S9 (MH "Speech-Language Pathology")
 S8 (MH "Rehabilitation, Speech and Language") OR (MH "Alternative and Augmentative Communication") OR (MH "Language Therapy") OR (MH "Speech, Alaryngeal+") OR (MH "Speech Therapy")
 S7 S1 or S2 or S3 or S6
 S6 S4 and S5
 S5 TI (disorder* or impair* or problem* or dysfunction) or AB (disorder* or impair* or problem* or dysfunction)
 S4 TI (language or linguistic) or AB (language or linguistic)
 S3 TI (aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic) or AB (aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic)
 S2 (MH "Language Disorders")
 S1 (MH "Aphasia") OR (MH "Aphasia, Broca") OR (MH "Aphasia, Wernicke")

Appendice 1.3.

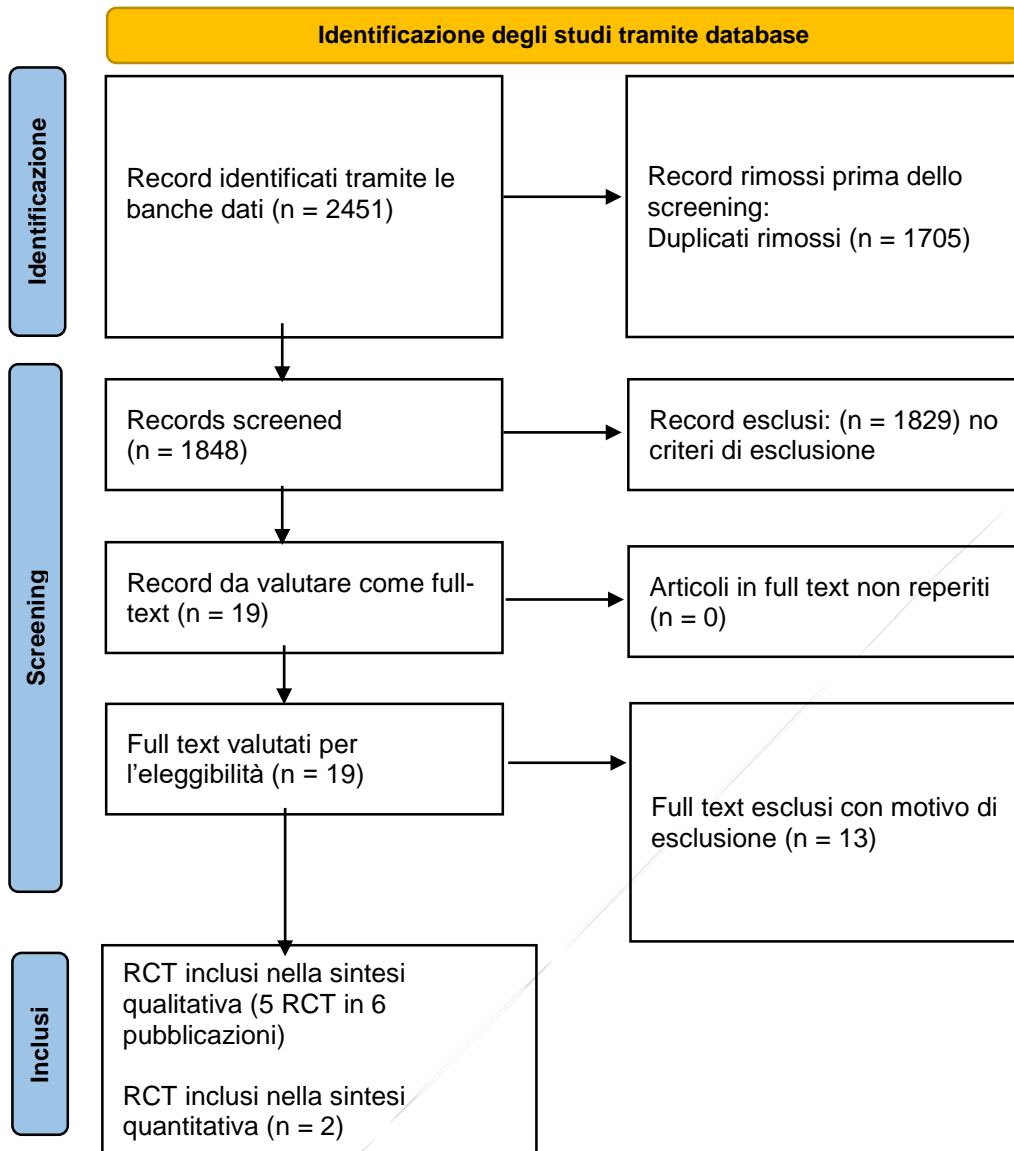
Figura 1. Processo di selezione degli studi - Revisioni Sistematiche



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Fig. 2 Processo di selezione degli studi – Studi RCT, aggiornamento della RS dal 2015 a Agosto 2022



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Tabella 1. Studi esclusi con motivazione

Riferimento bibliografico	Motivazioni
Revisioni sistematiche	
Brady MC, Godwin J, Kelly H, Enderby P, Elders A, Campbell P. Attention control comparisons with SLT for people with aphasia following stroke: methodological concerns raised following a systematic review. <i>Clinical rehabilitation</i> . 2018;32(10):1383-95.	Gli studi inclusi sono parzialmente sovrapposti a quelli della RS inclusa (Brady 2016).
RELEASE Collaborators; Brady MC, Ali M, VandenBerg K, Williams LJ, Williams LR, Abo M et al. Precision rehabilitation for aphasia by patient age, sex, aphasia severity, and time since stroke? A prespecified, systematic review-based, individual participant data, network, subgroup meta-analysis. <i>Int J Stroke</i> . 2022 Dec;17(10):1067-1077. doi: 10.1177/17474930221097477.	Il tipo di obiettivo non rientra tra i criteri di inclusione
Cucu CD, Golu F, Adam AR. Effectiveness of interventions in patients with speech disorders. A meta-analysis of experimental studies. <i>Romanian Journal of Neurology</i> 2021;20(2):145-52.	Tipo di esiti ed intervento non compresi nei criteri di inclusione.
Fridriksson J, Hillis AE. Current Approaches to the Treatment of Post-Stroke Aphasia. <i>J stroke</i> . 2021;23(2):183-201.	Revisione narrativa
Mak S, Hunt M, Boruff J, Zaccagnini M, Thomas A. Exploring professional identity in rehabilitation professions: a scoping review. <i>Adv Health Sci Educ Theory Pract</i> . 2022 Aug;27(3):793-815. doi: 10.1007/s10459-022-10103-z.	Revisione narrativa e tipo di esiti non compreso nei criteri di inclusione.
Manning M, Cuskelly C, Russ E, Franklin S. Supporting people with post-stroke aphasia to live well: A cross-sectional survey of Speech & Language Therapists in Ireland. <i>Health Soc Care Community</i> 2020;28(6):2105-16.	Revisione narrativa e tipo di esiti non compreso nei criteri di inclusione.
Mattioli F. The clinical management and rehabilitation of post stroke aphasia in Italy: evidences from the literature and clinical experience. <i>Neurological sciences</i> 2019;40(7):1329-34.	Revisione narrativa.
McCurtin A, Roddam H. Evidence-based practice: SLTs under siege or opportunity for growth? The use and nature of research evidence in the profession. <i>Int J Lang Commun Disord</i> . 2012 Jan-Feb;47(1):11-26. doi: 10.1111/j.1460-6984.2011.00074.x.	Revisione narrativa e tipo di esiti non compreso nei criteri di inclusione.
Popescu T, Stahl B, Wiernik BM, Haiduk F, Zemanek M, Helm H, Matzinger T, Beisteiner R, Fitch WT. Melodic Intonation Therapy for aphasia: A multi-level meta-analysis of randomized controlled trials and individual participant data. <i>Ann N Y Acad Sci</i> . 2022 Oct;1516(1):76-84. doi: 10.1111/nyas.14848.	Revisione narrativa e studi inclusi non compresi nei criteri di inclusione.
REhabilitation and recovery of peopLE with Aphasia after Stroke (RELEASE) Collaborators. Dosage, Intensity, and Frequency of Language Therapy for Aphasia: A Systematic Review-Based, Individual Participant Data Network Meta-Analysis. <i>Stroke</i> . 2022 Mar;53(3):956-967. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035216.	Obiettivo e tipo di esiti ed intervento non compresi nei criteri di inclusione.
Rochon E. Predicting language recovery following stroke and speech and language therapy (SLT): A systematic review informed individual participant data (IPD) meta-analysis. <i>International Journal of Stroke</i> . 2019;14(3):7	Nessun confronto.
Wallace SJ, Worrall L, Rose T, Le Dorze G. Which treatment outcomes are most important to aphasia clinicians and managers? An international e-Delphi consensus study. <i>Aphasiology</i> 2017;31(6):643-73.	Revisione narrativa e tipo di esiti non compreso nei criteri di inclusione.

Wang G, Ge L, Zheng Q, Huang P, Xiang J. Constraint-induced aphasia therapy for patients with aphasia: A systematic review. <i>International journal of nursing sciences</i> . 2020;7(3):349-58.	Studi inclusi nella RS da escludere per tipo di confronto non compreso nei criteri di inclusione.
RCT	Motivazioni
Behn N, Moss B, McVicker S, Roper A, Northcott S, Marshall J, et al. Supporting wellbeing through PEER-Befriending (SUPERB) feasibility trial: fidelity of peer-befriending for people with aphasia. <i>BMJ open</i> . 2021;11(8):e047994	Tipo di confronto ed esiti non compresi nei criteri di inclusione
Braley M, Pierce JS, Saxena S, De Oliveira E, Taraboanta L, Anantha V, Lakhan SE, Kiran S. A Virtual, Randomized, Control Trial of a Digital Therapeutic for Speech, Language, and Cognitive Intervention in Post-stroke Persons With Aphasia. <i>Front Neurol</i> . 2021 Feb 12;12:626780. doi: 10.3389/fneur.2021.626780.	Tipo di confronto non compreso nei criteri di inclusione
De Luca R, Aragona B, Leonardi S, Torrissi M, Galletti B, Galletti F, Accorinti M, Bramanti P, De Cola MC, Calabrò RS. Computerized Training in Poststroke Aphasia: What About the Long-Term Effects? A Randomized Clinical Trial. <i>J Stroke Cerebrovasc Dis</i> . 2018 Aug;27(8):2271-2276. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.019.	Tipo di intervento e confronto non compresi nei criteri di inclusione
Fleming V, Brownssett S, Krason A, Maegli MA, Coley-Fisher H, Ong YH, Nardo D, Leach R, Howard D, Robson H, Warburton E, Ashburner J, Price CJ, Crinion JT, Leff AP. Efficacy of spoken word comprehension therapy in patients with chronic aphasia: a cross-over randomised controlled trial with structural imaging. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 2020 Nov 5;92(4):418-24. doi: 10.1136/jnnp-2020-324256.	Tipo di intervento e confronto non compresi nei criteri di inclusione
Hilari K, Behn N, James K, Northcott S, Marshall J, Thomas S, et al. Supporting wellbeing through peer-befriending (SUPERB) for people with aphasia: a feasibility randomised controlled trial. <i>Clinical rehabilitation</i> 2021;35(8):1151-63.	Tipo di intervento e confronto non compresi nei criteri di inclusione
Kesav P, Vrinda SL, Sukumaran S, Sarma PS, Sylaja PN. Effectiveness of speech language therapy either alone or with add-on computer-based language therapy software (Malayalam version) for early post stroke aphasia: A feasibility study. <i>J Neurol Sci</i> . 2017 Sep 15;380:137-141. doi: 10.1016/j.jns.2017.07.010.	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione
Marshall J, Devane N, Talbot R, Cauter A, Cruice M, Hilari K, et al. A randomised trial of social support group intervention for people with aphasia: a Novel application of virtual reality. <i>PloS one</i> 2020;15(9):e0239715.	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione
Meltzer JA, Baird AJ, Steele RD, Harvey SJ. Computer-based treatment of poststroke language disorders: a non-inferiority study of telerehabilitation compared to in-person service delivery. <i>Aphasiology</i> 2017:1-22.	Tipo di confronto non compreso nei criteri di inclusione
Nouwens F, de Lau LM, Visch-Brink EG, van de Sandt-Koenderman WM, Lingsma HF, Goosen S, Blom DM, Koudstaal PJ, Dippel DW. Efficacy of early cognitive-linguistic treatment for aphasia due to stroke: A randomised controlled trial (Rotterdam Aphasia Therapy Study-3). <i>Eur Stroke J</i> . 2017 Jun;2(2):126-136. doi: 10.1177/2396987317698327.	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione
Raglio A, Oasi O, Gianotti M, Rossi A, Goulene K, Strambadiale M. Improvement of spontaneous language in stroke patients with chronic aphasia treated with music therapy: a randomized controlled trial. <i>Int J Neurosci</i> . 2016;126(3):235-42. doi: 10.3109/00207454.2015.1010647.	Tipo di intervento e confronto non compresi nei criteri di inclusione

<p>Tarrant M, Carter M, Dean SG, Taylor R, Warren FC, Spencer A, et al. Singing for people with aphasia (SPA): results of a pilot feasibility randomised controlled trial of a group singing intervention investigating acceptability and feasibility. <i>BMJ open</i> 2021;11(1):e040544.</p>	<p>Tipo di intervento non compresi nei criteri di inclusione</p>
<p>Zumbansen A, Peretz I, Anglade C, Bilodeau J, Genereux S, Hubert M, et al. Effect of choir activity in the rehabilitation of aphasia: a blind, randomised, controlled pilot study. <i>Aphasiology</i> 2017;31(8):879-900.</p>	<p>Tipo di intervento e confronto non compresi nei criteri di inclusione</p>

Appendice 1.4. Sintesi delle caratteristiche degli studi

Sintesi delle caratteristiche della revisione inclusa come fonte di studi

Studio	Fonte di studi e data di aggiornamento	Popolazione in studio	Esiti considerati	Setting	Numero studi inclusi nella RS (N partecipanti)
Brady 2016 ¹ RS Cochrane	Cochrane Stroke Group Trials Register; CENTRAL MEDLINE; EMBASE; CINAHL; AMED; LLBA; SpeechBITE ClinicalTrials.gov, the Stroke Trials Registry, Current Controlled Trials, WHO ICTRP Data della ricerca: settembre 2015	Adulti (secondo la definizione degli sperimentatori) che hanno acquisito l'afasia a seguito di un ictus e famiglie di sopravvissuti all'ictus. e le famiglie dei sopravvissuti all'ictus.	Comunicazione funzionale; Linguaggio recettivo (orale, scritto e gestuale); Linguaggio espressivo (orale, scritto e gestuale) o livello complessivo di gravità dell'afasia, in cui il linguaggio ricettivo ed espressivo vengono misurati con batterie linguistiche.	Sanitario e comunità	57 RCT (3.002) (dal 1979- 2014)

Studi estratti dalla RS di Brady 2016

Table 1. Characteristics of participants in included studies

Study ID	No of participants	Male/female	Age in years Mean (standard deviation) (range)	Time post onset Mean (standard deviation) (range)	Aphasia severity Mean (standard deviation)
ACTNoW 2011	153	SLT: 40/36 Social support: 42/35	SLT: 71 (range 32-97) Social support: 70 (range 40-92)	Admission to randomisation median 12 (IQR 9-16) days	TOMs SLT: 1.9 (SD 1.2) (severe N = 47) Social support: 1.9 (SD 1.1) (severe N = 51)

CACTUS 2013	33 (of 34 randomised)	Computer-mediated word finding therapy: 9/7	Computer-mediated word finding therapy: 69.5 (SD 12.2) No SLT: 66.2 (SD 12.3)	Computer-mediated word finding therapy: 6.2 (range 1-29) years	Computer-mediated word finding therapy: mild 9 (56.3%); moderate 5 (31.3%); severe 2 (12.5%)
David 1982	133 (of 155 randomised)	Conventional: 35/30 Social support: 42/26	Conventional: 70 (SD 8.7) Social support: 65 (SD 10.6)	Conventional: median 4 (range 4-266) weeks Social support: median 5 (range 4-432) weeks	Baseline FCP scores for N = 98 retained until post-therapy test Conventional: 42.4 (SD 20.8) Social support: 46.1 (SD 20.1)
Meinzer 2007	20	Constraint-induced: 7/3 Volunteer-facilitated: 9/1	Constraint-induced: 50.2 (SD 10.13) Volunteer-facilitated: 62 (SD 8.9)	Constraint-induced: 30.7 (SD 18.9; range 6-72) months Volunteer-facilitated: 46.5 (SD 17.2; range 24-79) months	AAT profile score Constraint-induced: 5 mild, 3 moderate, 2 severe Volunteer-facilitated: 3 mild, 6 moderate, 1 severe
Wertz 1986iii	81	Volunteer-facilitated: 37/6 Conventional: not reported	Volunteer-facilitated: 60.2 (SD 6.7) Conventional: 59.2 (SD 6.7)	Volunteer-facilitated: 7.1 (SD 5.8) weeks Conventional: 6.6 (SD 4.8) weeks	PICA overall percentile Volunteer-facilitated: 49.97 (SD 22.77) Conventional: 46.59 (SD 16.05)

Bibliografia

1.Brady_MC, Kelly_H, Godwin_J, Enderby_P, Campbell_P. Speech and language therapy for aphasia following stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 6. Art. No.: CD000425. DOI: 10.1002/14651858.CD000425.pub4.

Sintesi delle caratteristiche degli studi RCT pubblicati successivamente a Brady et al.,2016

Studio, Paese	Disegno di studio	Intervento/Controllo (n randomizzati)	Tipo intervento (Intensità e n sessioni)	follow up	Setting	Partecipanti	età media (SD)/range/mediana [IQR] % maschi
BigCACT US 2020 (Palmer 2019 e Palmer 2020) ¹ Regno Unito	RCT parallelo singolo cieco	logopedia autogestita computerizzata e terapia del linguaggio (CSLT): n=97 Attention control (AC): n=80 Usual Care (UC): n=101	CSLT :20-30 minuti al giorno per un periodo di 6 mesi. Ai volontari o agli assistenti terapeuti è stato chiesto di visitare il paziente per almeno 1 ora una volta al mese. I logopedisti hanno fornito il software. I volontari o gli assistenti terapeutici fornivano supporto per esercitarsi con gli esercizi al computer. AC : completare un puzzle al giorno per 6 mesi. Si è ritenuto che il completamento di un puzzle potesse richiedere un tempo simile a quello dedicato quotidianamente agli esercizi al computer. I libri di puzzle sono stati completati in	6, 9, 12 mesi	outpatient; comunità, clinica, casa propria	Erano eleggibili i pazienti di età pari o superiore a 18 anni e con afasia confermata da un logopedista dopo uno o più ictus almeno 4 mesi prima della randomizzazione.	Età CSLT: 64.9 (13.0) anni; AC: 63.8 (13.1) anni; UC: 64.9 (13.0) anni maschi(%) CSLT: 57% AC: 62% UC: 63%

			modo indipendente dai partecipanti. UC: Valutazione e revisione delle abilità linguistiche e del loro impatto, riabilitazione di diversi domini linguistici. Terapisti del linguaggio o assistenti terapeutici.				
Maresca 2019 ² Italia	RCT pilota	virtual reality rehabilitation system (VRRS-Tablet), EG: n=15; terapia logopedica tradizionale, CG: n=15	L'EG e il CG hanno eseguito l'allenamento 5 giorni alla settimana, ogni sessione della durata di circa 50 minuti. Prima fase: I pazienti EG sono stati sottoposti a un trattamento linguistico sperimentale (ELT) eseguito utilizzando il VRRS. Ogni esercizio dell'ELT aveva un grado di difficoltà auto-avanzato, per garantire un training personalizzato. CG trattamento linguistico tradizionale con gli stessi esercizi dell'ELT, ma utilizzando strumenti carta-matita. Seconda fase: il CG è stato consegnato ai	6 e 12 mesi	ospedale, outpatient	Pazienti con afasia dovuta a ictus ischemico o emorragico. 1) diagnosi di lesione vascolare cerebrale di eziologia emorragica o ischemica (quest'ultimo cerebrale media); (2) assenza di spasticità grave con un spasticità grave con una Scala di Ashworth inferiore a 3; (3) assenza di alterazioni sensoriali invalidanti (ad esempio, perdita dell'udito e della vista); (3) assenza di alterazioni visiva), e (4) assenza di gravi patologie mediche e psichiatriche, secondo la malattia, secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 4a edizione. Manuale Diagnostico e Statistico dei	Età Total: 51.2 (11.3) anni EG: 51.1 (10.3) anni CG: 51.4 (12.7) anni Maschi (%) Total: 46.7% EG: 46.7% CG: 46.7%

			servizi territoriali, dove è stato sottoposto a trattamento logopedico convenzionale, mentre all'EG è stato fornito un tablet touchscreen (VRRS-Tablet). Quando il dispositivo è stato consegnato ai pazienti EG e ai loro caregiver, questi ultimi sono stati addestrati all'uso dello strumento e del software. Due volte alla settimana il neuropsicologo ha effettuato una videoconferenza con i pazienti EG per monitorare il processo di riabilitazione svolto a casa loro.			Disturbi Mentali, 4a Edizione e della Classificazione Internazionale delle Malattie-10	
Rose 2022 (COMPA RE) ³ Australia, Nuova Zelanda	RCT open-label	Constraint- induced Aphasia Therapy Plus (CIAT plus): n=71; Multimodality Aphasia Therapy (M- MAT): n=75; Usual Care (UC:): n=70	CIAT-Plus e M- MAT sono stati forniti in contesti comunitari da logopedisti qualificati e formati per lo studio. Le UC non comprendevano alcun intervento diretto per alcuni, e sessioni individuali, computerizzate o	post-intervento; 12 settimane	inpatient and outpatient	Pazienti di 18 anni di età o superiore; che vivono in comunità; con afasia cronica a seguito di ictus (>6 mesi) confermata da un quoziente di afasia <93.8 alla scala Western Aphasia Battery- Revised Aphasia Quotient (WAB- R- AQ)16: inglese fluente prima dell'ictus; indipendenti nella cura	Età CIATplus: mediana=63.93 (19.79) M-MAT: mediana=63.77 (21.02) UC: mediana=63.16 (14.10) Maschi (%)

			sociali/di gruppo non intense per altri.			personale o che avevano un caregiver che poteva assisterli durante la terapia.	CIATplus: 65.79% M-MAT: 70.67% UC: 68.57%
Spaccavento 2021 ⁴ Italia	RCT	terapia computerizzata n=13; terapia mediata da terapeuta: n=9	Gli esercizi al computer sono stati eseguiti in presenza del logopedista. Il logopedista sedeva di fronte al partecipante, di fronte a un altro monitor di computer attraverso il quale seguiva le sue attività riabilitative. Il terapeuta è stato istruito a intervenire solo in caso di difficoltà logistiche osservate, come ad esempio problemi tecnici con il computer. Entrambi i gruppi hanno ricevuto una sessione di 50 minuti per 5 giorni alla settimana per un periodo di 8 settimane. Durante il training sono stati somministrati compiti di comprensione di parole e frasi,	post-intervento	hospital	Aphasia resulting from unilateral left-hemisphere lesion, absence of premorbid cognitive impairment or mental health disorders, and presence of a family caregiver	Età Totale: 60.14 (12.1); computer: 57.38 (9.23); therapist: 64.11 (15.04) Maschi (%) Totale: 72.7%; computer: 69.2%; therapist: 77.8%

			denominazione scritta, completamento di parole, fluidità, riorganizzazione di parole e frasi. La complessità di ogni compito è stata aumentata progressivamente in base alla gravità dei deficit linguistici di ogni persona.				
Zhang 2021 ⁵ Cina	RCT pre-post	MIT: n=20; Control (ST): n=20	The participants in the intervention group were treated by melodic intonation therapy for 8 weeks by registered music therapists, while participants in the control group were treated with speech therapy for 8 weeks.	8 settimane	centro di riabilitazione	Diagnosi con fMRI o TC, che mostra un ictus ischemico sinistro o un ictus emorragico; (2) il nono punteggio linguistico della National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) è 1 - afasia lieve o moderata e 2 - afasia grave. (3) soddisfare i criteri diagnostici per l'afasia non fluente: espressione vocale meno attiva, mancanza di fluidità nel parlare, capacità uditiva accettabile, in grado di dare un segno di sì/no alle domande, disponibilità a esprimersi, buona cooperazione e stabilità emotiva (Wang et al, 2019); (4) afasia da più di 15 giorni dopo l'ictus, pazienti ricoverati in ospedale; (4)	MIT: 52.90 (9.08) anni; Control: 54.05 (10.81) anni Maschi (%) MIT: 80%; Control: 75%

					età compresa tra 18 e 70 anni; (5) tolleranza alla terapia da sdraiati per più di mezz'ora senza ipotensione posturale; (6) i farmaci e gli altri stimolatori del metabolismo cerebrale sono gli stessi; la terapia fisica, la terapia occupazionale e le cure di routine sono le stesse. (7) Nessuno dei partecipanti aveva esperienza musicale professionale.	
--	--	--	--	--	---	--

Bibliografia

1. BigCACTUS 2019
 - Palmer R, Dimairo M, Cooper C, Enderby P, Brady M, Bowen A, et al. Self-managed, computerised speech and language therapy for patients with chronic aphasia post-stroke compared with usual care or attention control (Big CACTUS): a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial. *The lancet Neurology*. 2019;18(9):821-33.
 - Palmer R, Dimairo M, Latimer N, Cross E, Brady M, Enderby P, et al. Computerised speech and language therapy or attention control added to usual care for people with long-term post-stroke aphasia: the Big CACTUS three-arm RCT. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2020;24(19):1-176.
2. Maresca G, Maggio MG, Latella D, Cannavò A, De Cola MC, Portaro S, et al. Toward Improving Poststroke Aphasia: a Pilot Study on the Growing Use of Telerehabilitation for the Continuity of Care. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2019;28(10):104303.
3. Rose ML, Nickels L, Copland D, Togher L, Godecke E, Meinzer M, et al. Results of the COMPARE trial of Constraint-induced or Multimodality Aphasia Therapy compared with usual care in chronic post-stroke aphasia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2022;93(6):573-81.
4. Spaccavento S, Falcone R, Cellamare F, Picciola E, Glueckauf RL. Effects of computer-based therapy versus therapist-mediated therapy in stroke-related aphasia: pilot non-inferiority study. *Journal of communication disorders*. 2021;94:106158.
5. Zhang XY, Yu WY, Teng WJ, Lu MY, Wu XL, Yang YQ, et al. Effectiveness of Melodic Intonation Therapy in Chinese Mandarin on Non-fluent Aphasia in Patients After Stroke: a Randomized Control Trial. *Frontiers in neuroscience*. 2021;15.

Appendice 1.5. Valutazione rischi di bias degli studi inclusi nella sintesi quantitativa

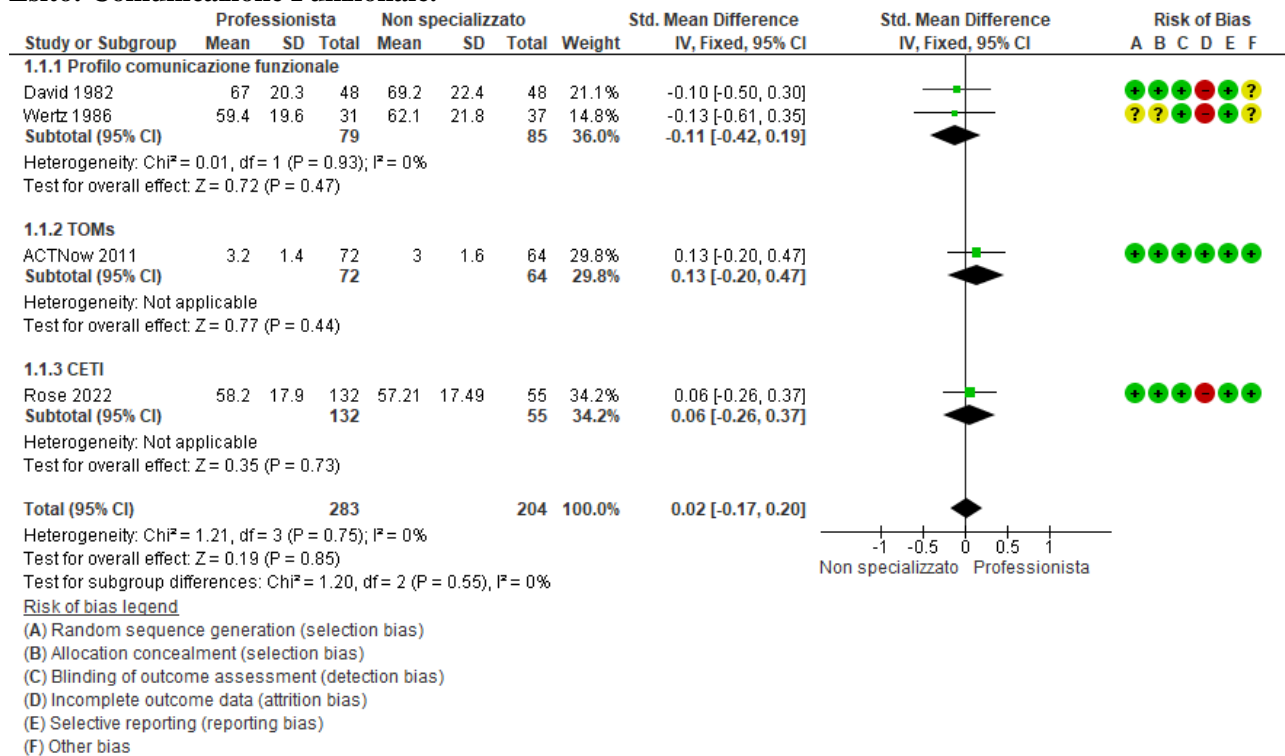
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ACTNow 2011	+	+	+	+	+	+
CACTUS 2013	+	+	+	+	+	+
David 1982	+	+	+	-	+	?
Meinzer 2007	?	?	?	+	+	?
Rose 2022	+	+	+	-	+	+
Wertz 1986	?	?	+	-	+	?
Zhang 2021	?	?	+	+	+	+

Fonte. Brady et al., 2016 (ACTNow 2011, CACTUS 2013, David 1982, Meinzer 2007, Wertz 1986); Rose et al., 2022; Zhang et al., 2021

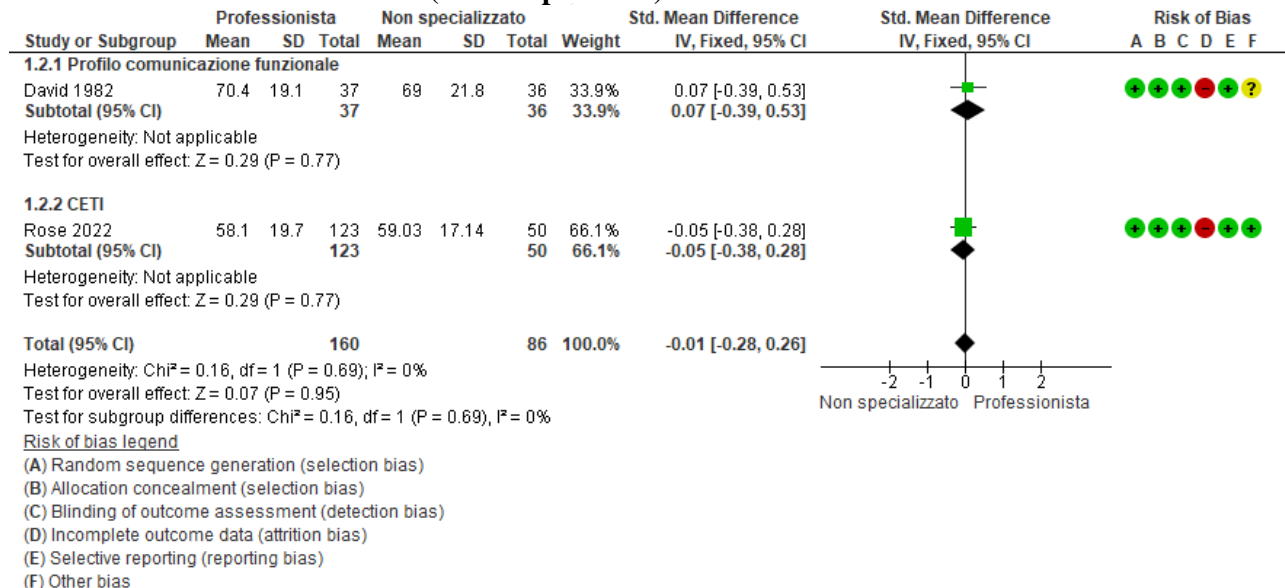
Appendice 1.6. Forest plot

Trattamento da parte di professionisti vs Trattamento da parte di personale non specializzato (fonte: RS Brady 2016 e successivi aggiornamenti di studi RCT)

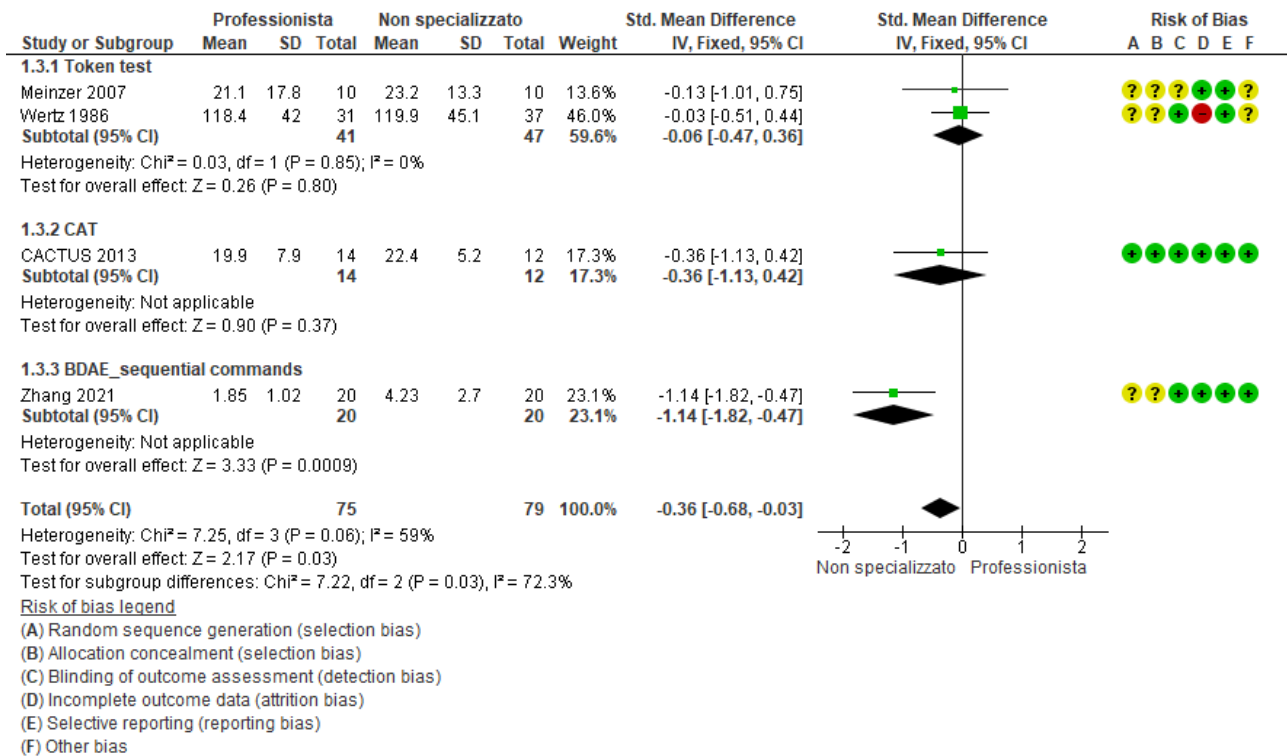
Esito: Comunicazione Funzionale.



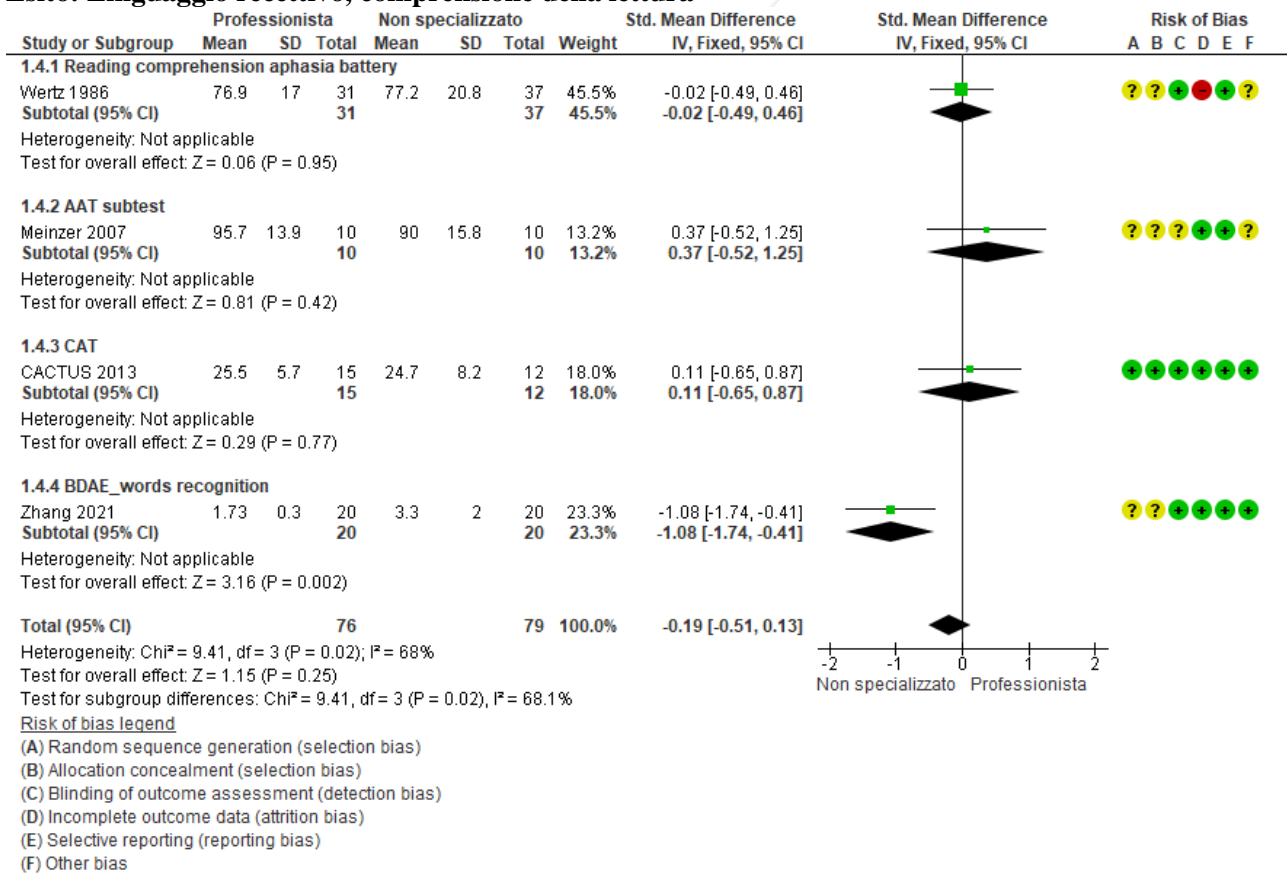
Esito: Comunicazione funzionale (follow-up: 3 mesi)



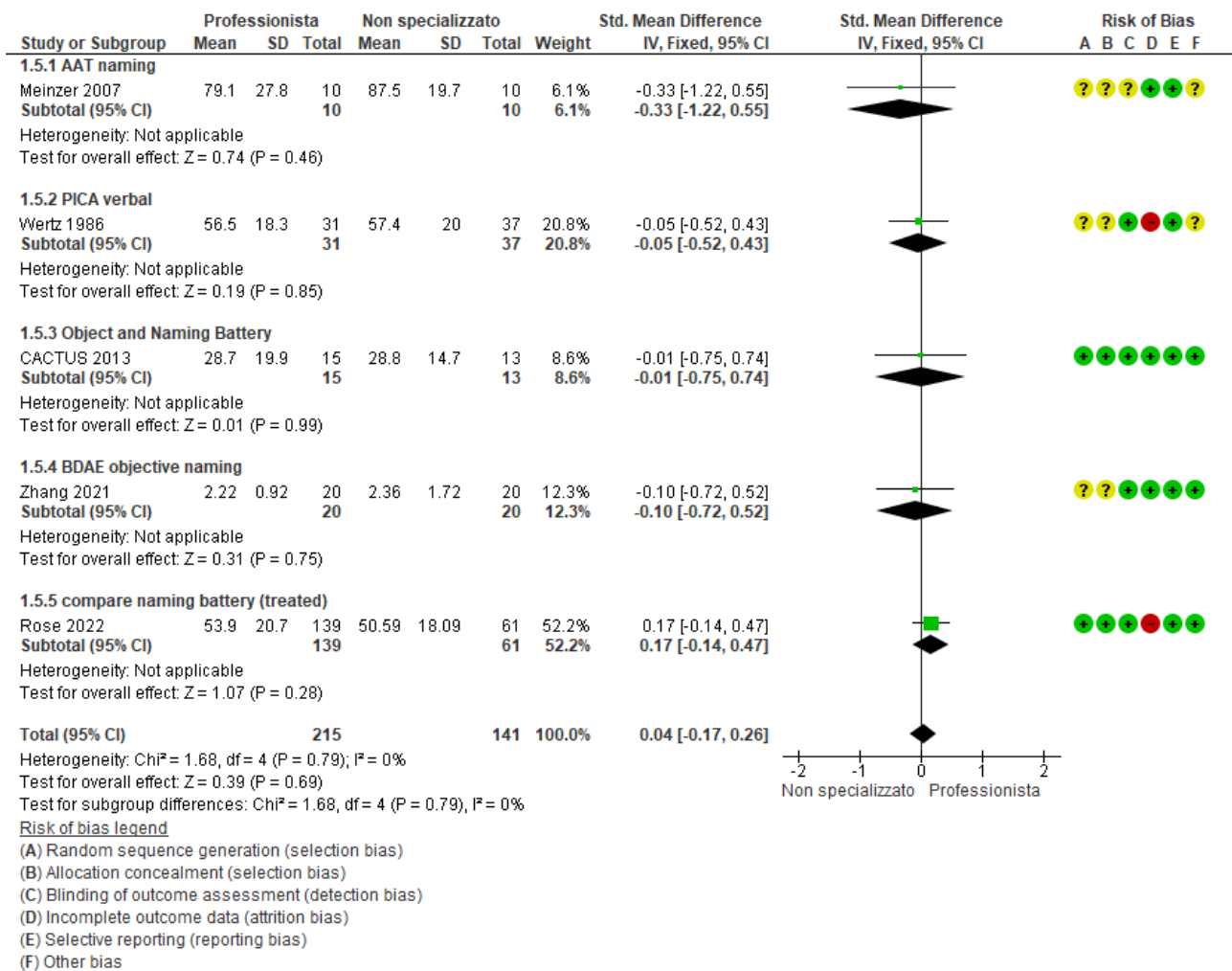
Esito: Linguaggio recettivo, comprensione uditiva.



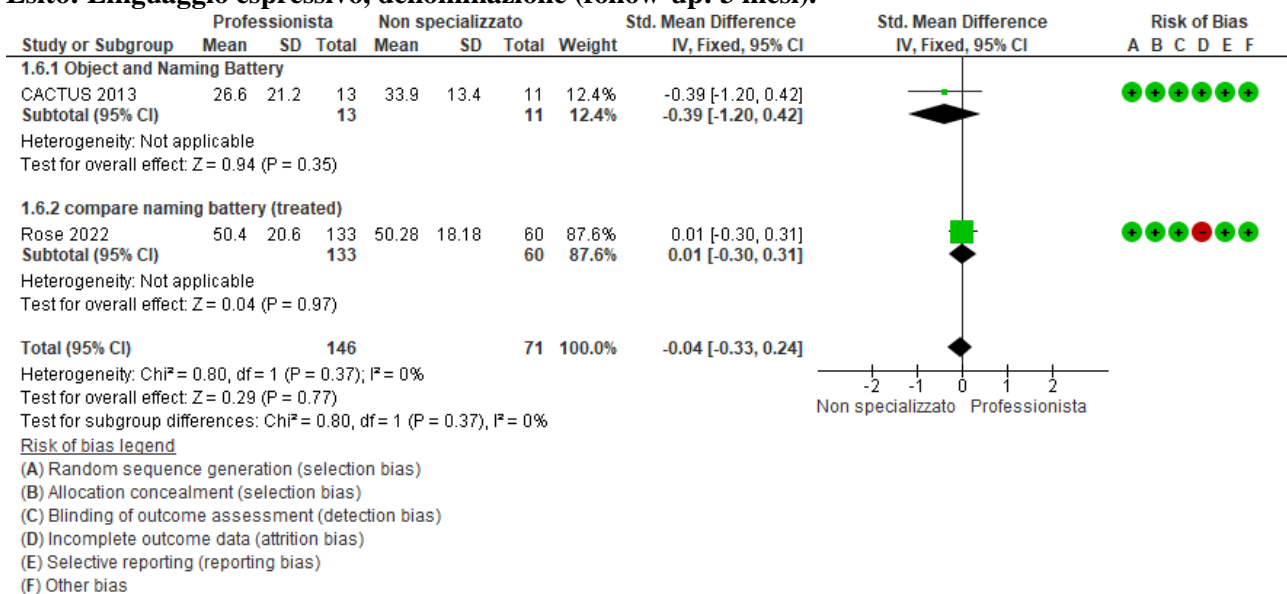
Esito: Linguaggio recettivo, comprensione della lettura



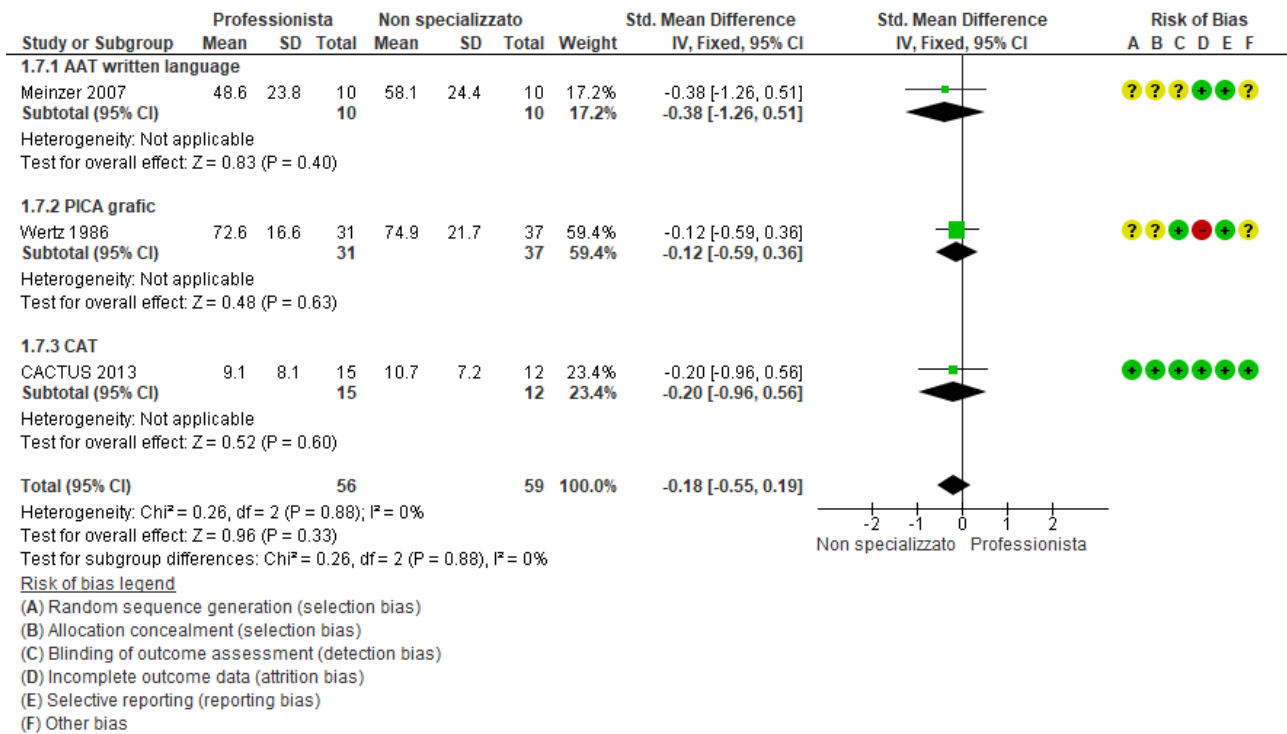
Esito: Linguaggio espressivo, denominazione.



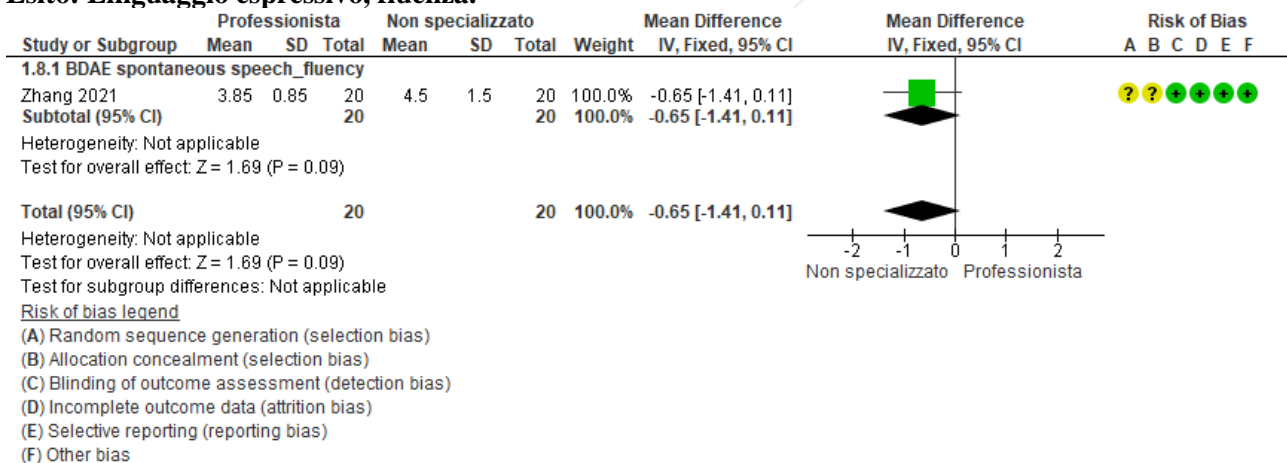
Esito: Linguaggio espressivo, denominazione (follow-up: 3 mesi).



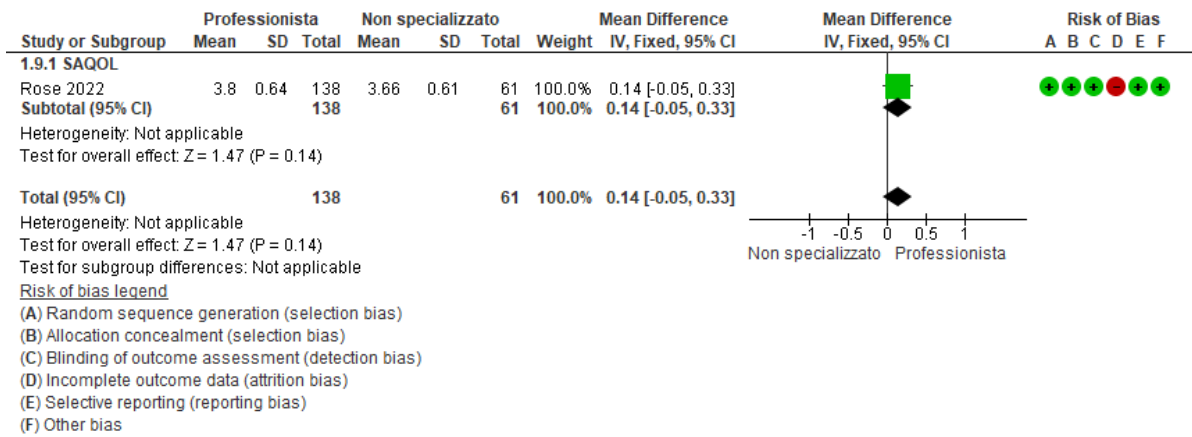
Esito: Linguaggio espressivo, scrittura.



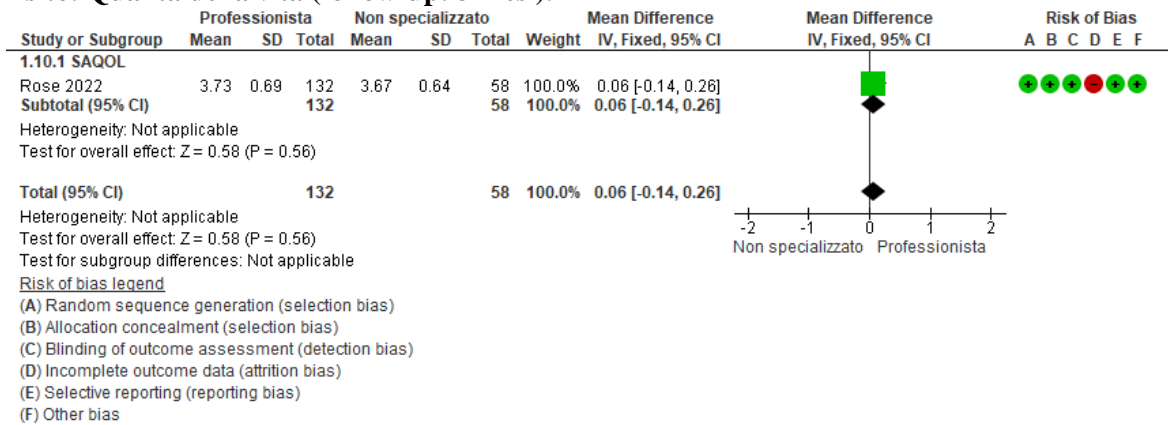
Esito: Linguaggio espressivo, fluenza.



Esito: Qualità della vita.



Esito: Qualità della vita (follow-up: 3 mesi).



Appendice 1.7. Tabella GRADE delle evidenze

Autore/i: Fabio Cruciani, Zuzana Mitrova, Rosella Saulle, Simona Vecchi

Domanda: Il trattamento riabilitativo da parte di professionisti rispetto a trattamento con personale non specializzato in pazienti con afasia da ictus

Setting: outpatient e inpatient

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il trattamento riabilitativo da parte di professionisti	trattamento con personale non specializzato	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Comunicazione funzionale (valutato con: AAT spontaneous speech, CETI, Functional Communication Profile)

4 ^{1,2,3,4}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	283	204	-	SMD 0.02 SD maggiore (0.17 inferiore a 0.2 maggiore)	⊕⊕ ○○ Bassa	CRITICO
----------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-----	-----	---	---	-------------------	---------

Comunicazione funzionale - follow-up (follow up: 3 mesi; valutato con: CETI, Functional Communication Profile)

2 ^{2,4}	studi randomizzati	serio ^c	non importante	serio ^b	serio ^d	nessuno	160	86	-	SMD 0.01 inferiore (0.28 inferiore a 0.26 maggiore)	⊕○ ○○ Molto bassa	CRITICO
------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	-----	----	---	--	-------------------------	---------

Linguaggio recettivo: comprensione uditiva (valutato con: CAT, BDAE sequential commands, Token Test)

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il trattamento riabilitativo da parte di professionisti	trattamento con personale non specializzato	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
4 ^{1,5} .6,7	studi randomizzati	serio ^e	serio ^f	non importante	serio ^g	nessuno	75	79	-	SMD 0.36 inferiore (0.68 inferiore a 0.03 inferiore)	⊕○ ○○ Molto bassa	CRITICO

Linguaggio recettivo: comprensione lettura (valutato con: AAT, BDAE words recognition, CAT, Reading comprehension aphasia battery)

4 ^{1,5} .6,7	studi randomizzati	serio ^e	serio ^h	non importante	serio ^d	nessuno	76	79	-	SMD 0.19 inferiore (0.51 inferiore a 0.13 maggiore)	⊕○ ○○ Molto bassa	CRITICO
--------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	---------	----	----	---	--	-------------------------	---------

Linguaggio espressivo: denominazione (valutato con: AAT naming, BDAE objective naming, Compare naming battery, Object and Naming Battery, PICA verbal)

5 ^{1,4} .5,6,7	studi randomizzati	serio ⁱ	non importante	serio ^b	serio ^d	nessuno	215	141	-	SMD 0.04 maggiore (0.17 inferiore a 0.26 maggiore)	⊕○ ○○ Molto bassa	CRITICO
----------------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	-----	-----	---	---	-------------------------	---------

Linguaggio espressivo: denominazione - follow-up (follow up: 3 mesi; valutato con: Compare naming battery, Object and Naming Battery)

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il trattamento riabilitativo da parte di professionisti	trattamento con personale non specializzato	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2 ^{4,5}	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	serio ^d	nessuno	146	71	-	SMD 0.04 inferiore (0.33 inferiore a 0.24 maggiore)	⊕⊕ ○○ Bassa	CRITICO

Linguaggio espressivo: scrittura (valutato con: AAT written language, CAT, PICA graphic)

3 ^{1,5,7}	studi randomizzati	serio ^j	non importante	non importante	serio ^d	nessuno	56	59	-	SMD 0.18 inferiore (0.55 inferiore a 0.19 maggiore)	⊕⊕ ○○ Bassa	CRITICO
--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----	----	---	--	-------------------	---------

Linguaggio espressivo: fluenza (valutato con: BDAE spontaneous speech fluency)

1 ⁶	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^k	nessuno	20	20	-	MD 0.65 inferiore (1.41 inferiore a 0.11 maggiore)	⊕⊕ ○○ Bassa	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	----	----	---	---	-------------------	---------

Qualità della vita (valutato con: SAQOL)

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il trattamento riabilitativo da parte di professionisti	trattamento con personale non specializzato	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ⁴	studi randomizzati	serio ^l	non importante	serio ^b	serio ^g	nessuno	138	61	-	MD 0.14 maggiore (0.05 inferiore a 0.33 maggiore)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICALLY

Qualità della vita - follow-up (follow up: 3 mesi; valutato con: SAQOL)

1 ⁴	studi randomizzati	serio ^l	non importante	serio ^b	serio ^g	nessuno	132	58	-	MD 0.06 maggiore (0.14 inferiore a 0.26 maggiore)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICALLY
----------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	-----	----	---	--	---------------------	------------

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; SMD: Standardised mean difference

Spiegazioni

- Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 1 studio era a rischio non chiaro rispetto alla randomizzazione; 1 studio era a rischio non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali; 3 studi ad alto rischio per l'incompletezza dei dati per gli esiti e per rischio non chiaro per altri bias in 2 studi.
- Abbassato di un livello poichè in uno studio (Rose 2022) il gruppo di controllo include sia partecipanti che non si sottopongono ad alcun intervento sia partecipanti che sono trattati da terapisti professionisti o da volontari
- Abbassato di un livello per rischio di bias poichè entrambi gli studi erano ad alto rischio per l'incompletezza dei dati per gli esiti e 1 studio era a rischio non chiaro per altri bias.
- Abbassato di un livello per numerosità campionaria bassa (<400 partecipanti) e ampio intervallo di confidenza
- Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 3 studi erano a rischio non chiaro rispetto al bias della randomizzazione; 3 studi erano a rischio non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali; 1 studio a rischio non chiaro per la cecità dei valutatori di esito; 1 studio era ad alto rischio per l'incompletezza dei dati per gli esiti; 2 studi erano a rischio non chiaro per altri bias.
- Abbassato di un livello per moderata eterogeneità. I²:59%
- Abbassato di un livello per bassa numerosità campionaria (<400 partecipanti)
- Abbassato di un livello per moderata eterogeneità. I²:68%

- i. Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 3 studi erano a rischio non chiaro rispetto alla randomizzazione; 3 studi a rischio non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali; 1 studio era a rischio non chiaro per la cecità dei valutatori di esito; 2 studi ad alto rischio per l'incompletezza dei dati per gli esiti; e 2 studi erano a rischio non chiaro per altri bias.
- j. Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 2 studi erano a rischio non chiaro rispetto alla randomizzazione; 2 studi a rischio non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali; 1 studio a rischio non chiaro rispetto alla cecità dei valutatori di esito; 1 studio ad alto rischio per l'incompletezza dei dati per gli esiti; e per rischio non chiaro per altri bias in 2 studi.
- k. Abbassato di due livelli per numerosità campionaria molto bassa (<50 partecipanti) e ampio intervallo di confidenza.
- l. Abbassato di un livello per rischio di bias alto per l'incompletezza dei dati per gli esiti

Bibliografia

1. Marshall RC, Wertz RT, Weiss DG, Aten JL, Brookshire RH, Garcia-Bunuel L, Holland AL, Kurtzke JF, LaPointe LL, Milianti FJ, et al. Home treatment for aphasic patients by trained nonprofessionals. *J Speech Hear Disord*. 1989 Aug;54(3):462-70. doi: 10.1044/jshd.5403.462.
2. David R, Enderby P, Bainton D. Treatment of acquired aphasia: speech therapists and volunteers compared. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982 Nov;45(11):957-61. doi: 10.1136/jnnp.45.11.957.
3. Bowen A, Hesketh A, Patchick E, Young A, Davies L, Vail A, Long A, Watkins C, Wilkinson M, Pearl G, Lambon Ralph M, Tyrrell P; ACT NoW investigators. Clinical effectiveness, cost-effectiveness and service users' perceptions of early, well-resourced communication therapy following a stroke: a randomised controlled trial (the ACT NoW Study). *Health Technol Assess*. 2012 May;16(26):1-160. doi: 10.3310/hta16260.
4. Rose ML, Nickels L, Copland D, Togher L, Godecke E, Meinzer M, Rai T, Cadilhac DA, Kim J, Hurley M, Foster A, Carragher M, Wilcox C, Pierce JE, Steel G. Results of the COMPARE trial of Constraint-induced or Multimodality Aphasia Therapy compared with usual care in chronic post-stroke aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Jun;93(6):573-581. doi: 10.1136/jnnp-2021-328422.
5. Palmer R, Enderby P, Cooper C, Latimer N, Julious S, Paterson G, Dimairo M, Dixon S, Mortley J, Hilton R, Delaney A, Hughes H. Computer therapy compared with usual care for people with long-standing aphasia poststroke: a pilot randomized controlled trial. *Stroke*. 2012 Jul;43(7):1904-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.650671.
6. Zhang XY, Yu WY, Teng WJ, Lu MY, Wu XL, Yang YQ, Chen C, Liu LX, Liu SH, Li JJ. Effectiveness of Melodic Intonation Therapy in Chinese Mandarin on Non-fluent Aphasia in Patients After Stroke: A Randomized Control Trial. *Front Neurosci*. 2021 Jul 23;15:648724. doi: 10.3389/fnins.2021.648724.
7. Meinzer M, Streiftau S, Rockstroh B. Intensive language training in the rehabilitation of chronic aphasia: efficient training by laypersons. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007 Sep;13(5):846-53. doi: 10.1017/S1355617707071111.

Appendice QC2

Appendice 2.1. Criteri di inclusione PICO

Quesito clinico	Nel paziente con afasia da ictus in fase cronica (almeno 6 mesi dall'evento) il trattamento logopedico da parte di professionisti è più efficace rispetto a nessun trattamento?
Popolazione	Adulti (≥ 18 anni) con afasia conseguente a ictus in fase cronica (onset ≥ 6 mesi) valutata attraverso batterie standardizzate (vedi elenco allegato)
Intervento	Trattamento del linguaggio attraverso logopedia (da parte della figura professionale del logopedista/speech-language therapist o del neuropsicologo/neuropsychologist), individuale o di gruppo, per un minimo di 10 ore, con frequenza di almeno 2 volte la settimana.
Confronto	Nessun trattamento.
Esiti	- Comunicazione funzionale; - Linguaggio recettivo: comprensione uditiva, comprensione della lettura; - Linguaggio espressivo: denominazione, scrittura, fluenza verbale, produzione narrative e conversazione; - Tono dell'umore; - Qualità della vita
Disegno di studio	Revisioni sistematiche (RS) di studi controllati randomizzati (RCT); se non disponibili verranno ricercati RCT pubblicati successivamente alla/e RS inclusa/e.

Appendice 2.2. Strategia di ricerca

Revisioni Sistematiche: 04 Agosto 2022

Cochrane Library issue 8, 2022

- #1 MeSH descriptor: [Aphasia] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Language Disorders] this term only
- #3 MeSH descriptor: [Speech Disorders] this term only
- #4 MeSH descriptor: [Anomia] this term only
- #5 (aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic):ti,ab
- #6 (acquired near/5 (speech or language* or linguistic or communicat*) near/5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)):ti,ab
- #7 ((stroke or post-stroke or "Cerebrovascular accident" or CVA or hemorrhagic or ischemic) and ((speech or language* or linguistic or communicat*) near/5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)):ti,ab
- #8 {OR #1-#7}
- #9 MeSH descriptor: [Aphasia] explode all trees and with qualifier(s): [rehabilitation - RH, therapy - TH]
- #10 [mh aphasia/RH,TH] or [mh ^"language disorders"/RH,TH] or [mh ^"speech disorders"/RH,TH] or [mh ^anomia/RH,TH]
- #11 MeSH descriptor: [Language Disorders] this term only and with qualifier(s): [rehabilitation - RH, therapy - TH]
- #12 MeSH descriptor: [Rehabilitation of Speech and Language Disorders] explode all trees
- #13 ((speech or language* or linguistic or aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic) near/5 (therap* or train* or rehabilitat* or treat* or remedi* or intervention* or pathol*)):ti,ab
- #14 (SLT or SLP):ti,ab
- #15 (cognitive next training):ti,ab
- #16 (neuropsycholog* near/5 (train* or rehabilitat* or treat* or intervention*)):ti,ab
- #17 (neuropsychologist* or logopedist* or (speech NEXT therapist*) or (speech near/3 pathologist*)):ti,ab
- #18 ((professional or qualified) near/3 (treatment* or therapist*)):ti,ab

- #19 {OR #9-#18}
- #20 #8 AND #19
- #21 (pediatric or paediatric or infant or infants or child or children* or childhood or neonat* or juvenile* or toddler*):ti
- #22 ([mh ^child] or [mh ^"child, preschool"] or [mh ^"adult children"] or [mh ^adolescent] or [mh infant]) not [mh adult]
- #23 #21 or #22
- #24 #20 not #23 in Cochrane Reviews

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to August 04, 2022>

- 1 exp aphasia/
- 2 language disorders/ or speech disorders/ or anomia/
- 3 (aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic).tw.
- 4 (acquired adj5 (speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)).ti,ab.
- 5 ((stroke or post-stroke or Cerebrovascular accident or CVA or hemorrhagic or ischemic) and ((speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*))).ti,ab.
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 exp aphasia/rh, th or language disorders/rh, th or speech disorders/rh, th or anomia/rh, th (5852)
- 8 exp "rehabilitation of speech and language disorders"/
- 9 ((speech or language\$ or linguistic or aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic) adj5 (therap\$ or train\$ or rehabilitat\$ or treat\$ or remediates\$ or intervention\$ or pathol\$)).tw.
- 10 (SLT or SLP).tw.
- 11 cognitive training.ti,ab.
- 12 (neuropsycholog* adj5 (train* or rehabilitat* or treat* or intervention*)).ti,ab.
- 13 (neuropsychologist* or logopedist* or speech therapist* or (speech adj3 pathologist*)).tw.
- 14 ((professional or qualified) adj3 (treatment* or therapist*)).tw.
- 15 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
- 16 6 and 15
- 17 (pediatric or paediatric or infant or infants or child or children\$ or childhood or neonat\$ or juvenile\$ or toddler\$).ti.
- 18 (child/ or child, preschool/ or adult children/ or adolescent/ or exp infant/) not exp adult/ (2070608)
- 19 17 or 18
- 20 16 not 19
- 21 "systematic review"/ or meta analysis/
- 22 "meta analysis (topic)"/
- 23 "systematic review (topic)"/
- 24 biomedical technology assessment/
- 25 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
- 26 ((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
- 27 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.
- 28 (data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
- 29 (handsearch* or hand search*).ti,ab.
- 30 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
- 31 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
- 32 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
- 33 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or biomedical technology assessment*).mp,hw.
- 34 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
- 35 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
- 36 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.

- 37 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
 38 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
 39 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38
 40 20 and 39

Database: Embase <1974 to 2022 August 04>

- 1 exp *aphasia/ or *dysphasia/
 2 *language disability/ or *speech disorder/
 3 (aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic).tw.
 4 (acquired adj5 (speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)).ti,ab.
 5 ((stroke or post-stroke or Cerebrovascular accident or CVA or hemorrhagic or ischemic) and ((speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*))).ti,ab.
 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
 7 exp aphasia/rh, th, dm or dysphasia/rh, th, dm or language disability/rh, th, dm or speech disorder/rh, th, dm
 8 exp speech rehabilitation/
 9 ((speech or language\$ or linguistic or aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic) adj5 (therap\$ or train\$ or rehabilitat\$ or treat\$ or remediati\$ or intervention\$ or pathol\$)).tw.
 10 (SLT or SLP).tw.
 11 cognitive training.ti,ab.
 12 (neuropsycholog* adj5 (train* or rehabilitat* or treat* or intervention*)).ti,ab.
 13 (neuropsychologist* or logopedist* or speech therapist* or (speech adj3 pathologist*)).tw.
 14 ((professional or qualified) adj3 (treatment* or therapist*)).tw.
 15 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
 16 6 and 15
 17 (paediatric or paediatric or infant or infants or child or children\$ or childhood or neonate\$ or juvenile\$ or toddler\$).ti.
 18 (child/ or juvenile/ or exp infant/ or preschool child/ or school child/ or toddler/) not (adult/ or aged/ or middle aged/ or young adult/)
 19 17 or 18
 20 16 not 19
 21 "systematic review"/ or meta analysis/
 22 "meta analysis (topic)"/
 23 "systematic review (topic)"/
 24 biomedical technology assessment/
 25 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
 26 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
 27 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.
 28 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
 29 (handsearch* or hand search*).ti,ab.
 30 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
 31 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
 32 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
 33 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
 34 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
 35 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
 36 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
 37 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
 38 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.

39 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38
40 20 and 39

Database: APA PsycInfo <1806 to August Week 1 2022>

1 exp aphasia/
2 language disorders/ or speech disorders/
3 (aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic).tw.
4 (acquired adj5 (speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)).ti,ab.
5 ((stroke or post-stroke or Cerebrovascular accident or CVA or hemorrhagic or ischemic) and ((speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*))).ti,ab.
6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
7 ((speech or language\$ or linguistic or aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic) adj5 (therap\$ or train\$ or rehabilitat\$ or treat\$ or remediat\$ or intervention\$ or pathol\$)).tw.
8 (SLT or SLP).tw.
9 cognitive training.ti,ab.
10 (neuropsycholog* adj5 (train* or rehabilitat* or treat* or intervention*)).ti,ab.
11 (neuropsychologist* or logopedist* or speech therapist* or (speech adj3 pathologist*)).tw.
12 ((professional or qualified) adj3 (treatment* or therapist*)).tw.
13 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
14 6 and 13
15 (pediatric or paediatric or infant or infants or child or children\$ or childhood or neonat\$ or juvenile\$ or toddler\$).ti.
16 14 not 15
17 "systematic review"/ or meta analysis/
18 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
19 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
20 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.
21 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
22 (handsearch* or hand search*).ti,ab.
23 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
24 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
25 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
26 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or biomedical technology assessment*).mp,hw.
27 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
28 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
29 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
30 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
31 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30
32 16 and 31

CINAHL EBSCOHOST

S28 S15 AND S27

S27 S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26

S26 (((TI indirect OR AB indirect) OR (TI "indirect treatment" OR AB "indirect treatment")) OR (TI mixed-treatment OR AB mixed-treatment)) W1 (TI comparison* OR AB comparison*)

S25 ((TI comparative OR AB comparative) N3 ((TI efficacy OR AB efficacy) OR (TI effectiveness OR AB effectiveness)))

S24 ((TI "meta regression*" OR AB "meta regression*") OR (TI metaregression* OR AB metaregression*))

S23 ((TI "met analy*" OR AB "met analy*") OR (TI metanaly* OR AB metanaly*) OR (TI "technology assessment*" OR AB "technology assessment*") OR (TI HTA OR AB HTA) OR (TI HTAs OR AB HTAs) OR (TI "technology overview*" OR AB "technology overview*") OR (TI "technology appraisal*" OR AB "technology appraisal*"))

S22 ((TI "mantel haenszel" OR AB "mantel haenszel") OR (TI peto OR AB peto) OR (TI "der simonian" OR AB "der simonian") OR (TI dersimonian OR AB dersimonian) OR (TI "fixed effect*" OR AB "fixed effect*") OR (TI "latin square*" OR AB "latin square*"))

S21 ((TI handsearch* OR AB handsearch*) OR (TI "hand search*" OR AB "hand search*"))
4,887

S20 ((TI "data syntheses*" OR AB "data syntheses*") OR (TI "data extraction*" OR AB "data extraction*") OR (TI "data abstraction*" OR AB "data abstraction*"))

S19 (((TI integrative OR AB integrative) N3 ((TI review* OR AB review*) OR (TI overview* OR AB overview*))) OR ((TI collaborative OR AB collaborative) N3 ((TI review* OR AB review*) OR (TI overview* OR AB overview*))) OR ((TI pool* OR AB pool*) N3 (TI analy* OR AB analy*)))

S18 (((TI quantitative OR AB quantitative) N3 ((TI review* OR AB review*) OR (TI overview* OR AB overview*) OR (TI syntheses* OR AB syntheses*))) OR ((TI research OR AB research) N3 ((TI integrati* OR AB integrati*) OR (TI overview* OR AB overview*))))

S17 (((TI systematic* OR AB systematic*) N3 ((TI review* OR AB review*) OR (TI overview* OR AB overview*))) OR ((TI methodologic* OR AB methodologic*) N3 ((TI review* OR AB review*) OR (TI overview* OR AB overview*))))

S16 (MH "systematic review") OR (MH "meta analysis")

S15 S5 AND S14

S14 S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13

S13 (((TI professional OR AB professional) OR (TI qualified OR AB qualified)) N3 ((TI treatment* OR AB treatment*) OR (TI therapist* OR AB therapist*)))

S12 ((TI neuropsychologist* OR AB neuropsychologist*) OR (TI logopedist* OR AB logopedist*) OR (TI "speech therapist*" OR AB "speech therapist*") OR ((TI speech OR AB speech) N3 (TI pathologist* OR AB pathologist*)))

S11 ((TI neuropsycholog* OR AB neuropsycholog*) N5 ((TI train* OR AB train*) OR (TI rehabilitat* OR AB rehabilitat*) OR (TI treat* OR AB treat*) OR (TI intervention* OR AB intervention*)))

S10 (TI "cognitive training" OR AB "cognitive training")

S9 TI (SLT or SLP)

S8 TI ((speech or language or linguistic or aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic) N5 (therap* or train* or rehabilitat* or treat* or remediat* or intervention* or pathol*)) OR AB ((speech or language or linguistic or aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic) N5 (therap* or train* or rehabilitat* or treat* or remediat* or intervention* or pathol*))

S7 (MH "Rehabilitation, Speech and Language") OR (MH "Speech-Language Pathologists") OR (MH "Speech-Language Pathology") OR (MH "Speech Therapy+") OR (MH "Language Therapy")

S6 (MH "Aphasia+/RH/TH") OR (MH "Speech Disorders/RH/TH ") OR (MH "Language Disorders/RH/TH ") OR (MH "Anomia/RH/TH ")

S5 S1 OR S2 OR S3 OR S4

S4 TI ((speech or language* or linguistic or communicat*) N5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)) OR AB ((speech or language* or linguistic or communicat*) N5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*))

S3 TI (aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic) OR AB (aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic)

S2 (MH "Speech Disorders") OR (MH "Language Disorders") OR (MH "Anomia")

S1 MH "Aphasia+"

Epistemonikos

(title:(aphasi* OR dysphasi* OR anomia OR anomic)) OR abstract:(aphasi* OR dysphasi* OR anomia OR anomic)) AND (title:(neuropsychologist* OR logopedist* OR speech therapist* OR speech pathologist*))

OR ((speech OR language* OR linguistic OR aphasi* OR dysphasi* OR anomia OR anomic) AND (therap* OR train* OR rehabilitat* OR treat* OR remediat* OR intervention* OR pathol*)) OR (neuropsycholog* AND (train* OR rehabilitat* OR treat* OR intervention*)) OR ("professional therapist" OR "qualified therapist")) OR abstract:((neuropsychologist* OR logopedist* OR speech therapist* OR speech pathologist*) OR ((speech OR language* OR linguistic OR aphasi* OR dysphasi* OR anomia OR anomic) AND (therap* OR train* OR rehabilitat* OR treat* OR remediat* OR intervention* OR pathol*)) OR (neuropsycholog* AND (train* OR rehabilitat* OR treat* OR intervention*)) OR ("professional therapist" OR "qualified therapist"))

RCT: dal 2015 al 18 agosto 2022

Cochrane CENTRAL, issue 8, 2022

- #1 MeSH descriptor: [Aphasia] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Language Disorders] this term only
- #3 MeSH descriptor: [Speech Disorders] this term only
- #4 MeSH descriptor: [Anomia] this term only
- #5 (aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic):ti,ab
- #6 ((speech or language* or linguistic or communicat*) near/5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)):ti,ab
- #7 {OR #1-#6}
- #8 MeSH descriptor: [Aphasia] explode all trees and with qualifier(s): [rehabilitation - RH, therapy - TH]
- #9 [mh aphasia/RH,TH] or [mh ^"language disorders"/RH,TH] or [mh ^"speech disorders"/RH,TH] or [mh ^"anomia"/RH,TH]
- #10 MeSH descriptor: [Language Disorders] this term only and with qualifier(s): [rehabilitation - RH, therapy - TH]
- #11 MeSH descriptor: [Rehabilitation of Speech and Language Disorders] explode all trees
- #12 ((speech or language* or linguistic or aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic) near/5 (therap* or train* or rehabilitat* or treat* or remediat* or intervention* or pathol*)):ti,ab
- #13 (SLT or SLP):ti,ab
- #14 (melodic next intonation next therap* or MIT):ti,ab
- #15 (cognitive next training):ti,ab
- #16 (neuropsycholog* near/5 (train* or rehabilitat* or treat* or intervention*)):ti,ab
- #17 (neuropsychologist* or logopedist* or (speech NEXT therapist*) or (speech near/3 pathologist*)):ti,ab
- #18 ((professional or qualified) near/3 (treatment* or therapist*)):ti,ab
- #19 {OR #8-#18}
- #20 #7 AND #19
- #21 (pediatric or paediatric or infant or infants or child or children* or childhood or neonat* or juvenile* or toddler*):ti
- #22 ([mh ^child] or [mh ^"child, preschool"] or [mh ^"adult children"] or [mh ^adolescent] or [mh infant]) not [mh adult]
- #23 #21 or #22
- #24 #20 not #23 with Publication Year from 2015 to present, in Trials

Ovid MEDLINE(R) ALL

- 1 exp aphasia/
- 2 language disorders/ or speech disorders/ or anomia/
- 3 (aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic).tw.
- 4 ((speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)):ti,ab.
- 5 1 or 2 or 3 or 4
- 6 exp aphasia/rh, th or language disorders/rh, th or speech disorders/rh, th or anomia/rh, th
- 7 exp "rehabilitation of speech and language disorders"/
- 8 ((speech or language\$ or linguistic or aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic) adj5 (therap\$ or train\$ or rehabilitat\$ or treat\$ or remediat\$ or intervention\$ or pathol\$)).tw.

9 (SLT or SLP).tw.
 10 (melodic intonation therap\$ or MIT).tw.
 11 cognitive training.ti,ab.
 12 (neuropsycholog* adj5 (train* or rehabilitat* or treat* or intervention*)).ti,ab.
 13 (neuropsychologist* or logopedist* or speech therapist* or (speech adj3 pathologist*)).tw.
 14 ((professional or qualified) adj3 (treatment* or therapist*)).tw.
 15 or/6-14
 16 5 and 15
 17 (pediatric or paediatric or infant or infants or child or children\$ or childhood or neonat\$ or juvenile\$ or toddler\$).ti.
 18 (child/ or child, preschool/ or adult children/ or adolescent/ or exp infant/) not exp adult/ (2072854)
 19 17 or 18
 20 16 not 19
 21 randomized controlled trial.pt.
 22 controlled clinical trial.pt.
 23 random*.ab.
 24 placebo.ab.
 25 clinical trials as topic.sh.
 26 random allocation.sh.
 27 trial.ti.
 28 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
 29 exp animals/ not humans.sh.
 30 28 not 29
 31 20 and 30
 32 limit 31 to yr="2015 -Current"

Embase

1 exp aphasia/ or dysphasia/
 2 language disability/ or speech disorder/
 3 (aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic).tw.
 4 (acquired adj5 (speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)).ti,ab.
 5 ((stroke or post-stroke or Cerebrovascular accident or CVA or hemorrhagic or ischemic) and ((speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*))).ti,ab.
 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
 7 exp aphasia/rh, th, dm or dysphasia/rh, th, dm or language disability/rh, th, dm or speech disorder/rh, th, dm
 8 exp speech rehabilitation/
 9 ((speech or language\$ or linguistic or aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic) adj5 (therap\$ or train\$ or rehabilitat\$ or treat\$ or remediat\$ or intervention\$ or pathol\$)).tw.
 10 (SLT or SLP).tw.
 11 (melodic intonation therap\$ or MIT).tw.
 12 cognitive training.ti,ab.
 13 (neuropsycholog* adj5 (train* or rehabilitat* or treat* or intervention*)).ti,ab.
 14 (neuropsychologist* or logopedist* or speech therapist* or (speech adj3 pathologist*)).tw.
 15 ((professional or qualified) adj3 (treatment* or therapist*)).tw.
 16 or/7-15
 17 6 and 16
 18 (paediatric or paediatric or infant or infants or child or children\$ or childhood or neonate\$ or juvenile\$ or toddler\$).ti.
 19 (child/ or juvenile/ or exp infant/ or preschool child/ or school child/ or toddler/) not (adult/ or aged/ or middle aged/ or young adult/)
 20 18 or 19
 21 17 not 20

- 22 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/
 23 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind\$ or mask\$3)) or (random\$ adj (assign\$ or allocat\$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut\$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab.
 24 22 or 23
 25 animal/ not human/
 26 24 not 25
 27 21 and 26
 28 limit 27 to yr="2015 -Current"

APA PsycInfo

- 1 exp aphasia/
 2 language disorders/ or speech disorders/
 3 (aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic).tw.
 4 (acquired adj5 (speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)).ti,ab.
 5 ((stroke or post-stroke or Cerebrovascular accident or CVA or hemorrhagic or ischemic) and ((speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*))).ti,ab.
 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
 7 ((speech or language\$ or linguistic or aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic) adj5 (therap\$ or train\$ or rehabilitat\$ or treat\$ or remediat\$ or intervention\$ or pathol\$)).tw.
 8 (SLT or SLP).tw.
 9 (melodic intonation therap\$ or MIT).tw.
 10 cognitive training.ti,ab.
 11 (neuropsycholog* adj5 (train* or rehabilitat* or treat* or intervention*)).ti,ab.
 12 (neuropsychologist* or logopedist* or speech therapist* or (speech adj3 pathologist*)).tw.
 13 ((professional or qualified) adj3 (treatment* or therapist*)).tw.
 14 or/7-13
 15 6 and 14
 16 (pediatric or paediatric or infant or infants or child or children\$ or childhood or neonat\$ or juvenile\$ or toddler\$).ti.
 17 15 not 16
 18 exp Clinical Trials/
 19 (random* or (clinical adj3 trial*) or (reserch adj3 design*) or (evaluat adj3 stud*) or (prospective* adj3 stud*)).tw.
 20 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj3 (blind* or mask*)).tw.
 21 18 or 19 or 20
 22 17 and 21
 23 limit 22 to yr="2015 -Current"

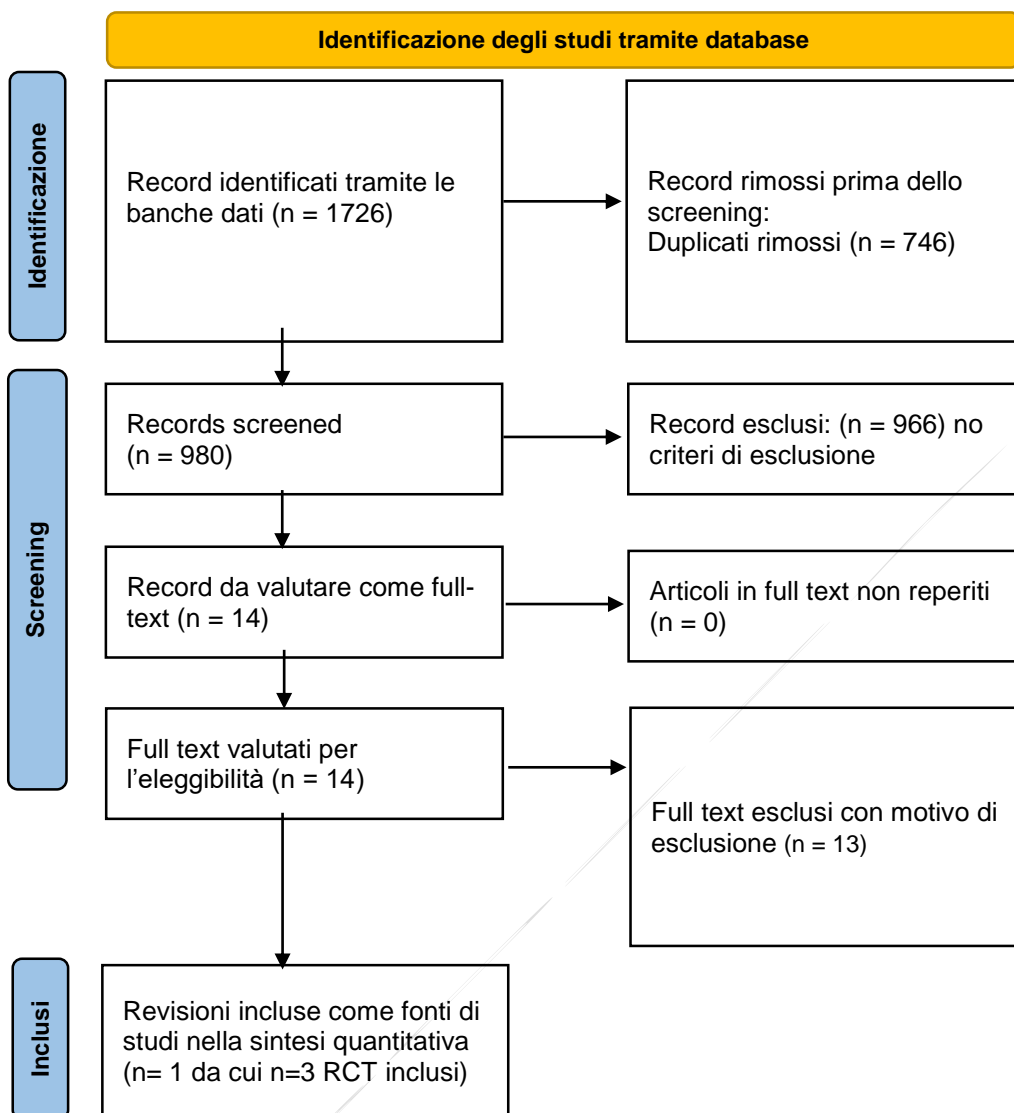
CINAHL EBSCOHOST

- S44 S42 not S43 S43 TI child* S42 S18 and S41 S41 S19 or S20 or S21 or S22 or S23 or S24 or S25 or S26 or S27 or S28 or S29 or S32 or S33 or S36 or S37 or S40
 S40 S38 and S39
 S39 TI (group* or subject* or patient*) or AB (group* or subject* or patient*)
 S38 TI (control or treatment or experiment* or intervention) or AB (control or treatment or experiment* or intervention)
 S37 TI (assign* or alternate or allocat* or counterbalance* or multiple baseline* or ABAB design*) or AB (assign* or alternate or allocat* or counterbalance* or multiple baseline* or ABAB design*)
 S36 S34 and S35
 S35 TI trial* or AB trial*

S34 TI (clin* or intervention* or compar* or experiment* or therapeutic) or AB (clin* or intervention* or compar* or experiment* or therapeutic)
 S33 TI (cross?over or control* or factorial or sham) or AB (cross?over or control* or factorial or sham)
 S32 S30 and S31
 S31 TI (blind* or mask*) or AB (blind* or mask*)
 S30 TI (singl* or doubl* or tripl* or trebl*) or AB (singl* or doubl* or tripl* or trebl*)
 S29 TI random* or AB random*
 S28 PT clinical trial
 S27 (MH "Clinical Research") OR (MH "Clinical Nursing Research")
 S26 (MH "Nonrandomized Trials") OR (MH "Study Design") OR (MH "Community Trials") OR (MH "One-Shot Case Study") OR (MH "Experimental Studies") OR (MH "Pretest-Posttest Design") OR (MH "Solomon Four-Group Design") OR (MH "Static Group Comparison")
 S25 (MH "Quasi-Experimental Studies")
 S24 (MH "Factorial Design")
 S23 (MH "Control (Research)") OR (MH "Control Group")
 S22 (MH "Comparative Studies")
 S21 (MH "Clinical Trials+")
 S20 (MH "Crossover Design")
 S19 (MH "Random Sample") OR (MH "Random Assignment")
 S18 S16 or S17
 S17 (MH "Language Disorders/RH/TH") OR (MH "Aphasia/RH/TH") OR (MH "Aphasia, Broca/RH/TH") OR (MH "Aphasia, Wernicke/RH/TH")
 S16 S7 and S15
 S15 S8 or S9 or S10 or S11 or S14
 S14 S12 and S13
 S13 TI (therap* or train* or rehabilitat* or treat* or pathol*) or AB (therap* or train* or rehabilitat* or treat* or pathol*)
 S12 TI (speech or language or aphasia or dysphasia) or AB (speech or language or aphasia or dysphasia)
 S11 (MH "Speech-Language Pathologists")
 S10 (MH "Communication Skills Training")
 S9 (MH "Speech-Language Pathology")
 S8 (MH "Rehabilitation, Speech and Language") OR (MH "Alternative and Augmentative Communication") OR (MH "Language Therapy")
 OR (MH "Speech, Alaryngeal+") OR (MH "Speech Therapy")
 S7 S1 or S2 or S3 or S6
 S6 S4 and S5
 S5 TI (disorder* or impair* or problem* or dysfunction) or AB (disorder* or impair* or problem* or dysfunction)
 S4 TI (language or linguistic) or AB (language or linguistic)
 S3 TI (aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic) or AB (aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic)
 S2 (MH "Language Disorders")
 S1 (MH "Aphasia") OR (MH "Aphasia, Broca") OR (MH "Aphasia, Wernicke")

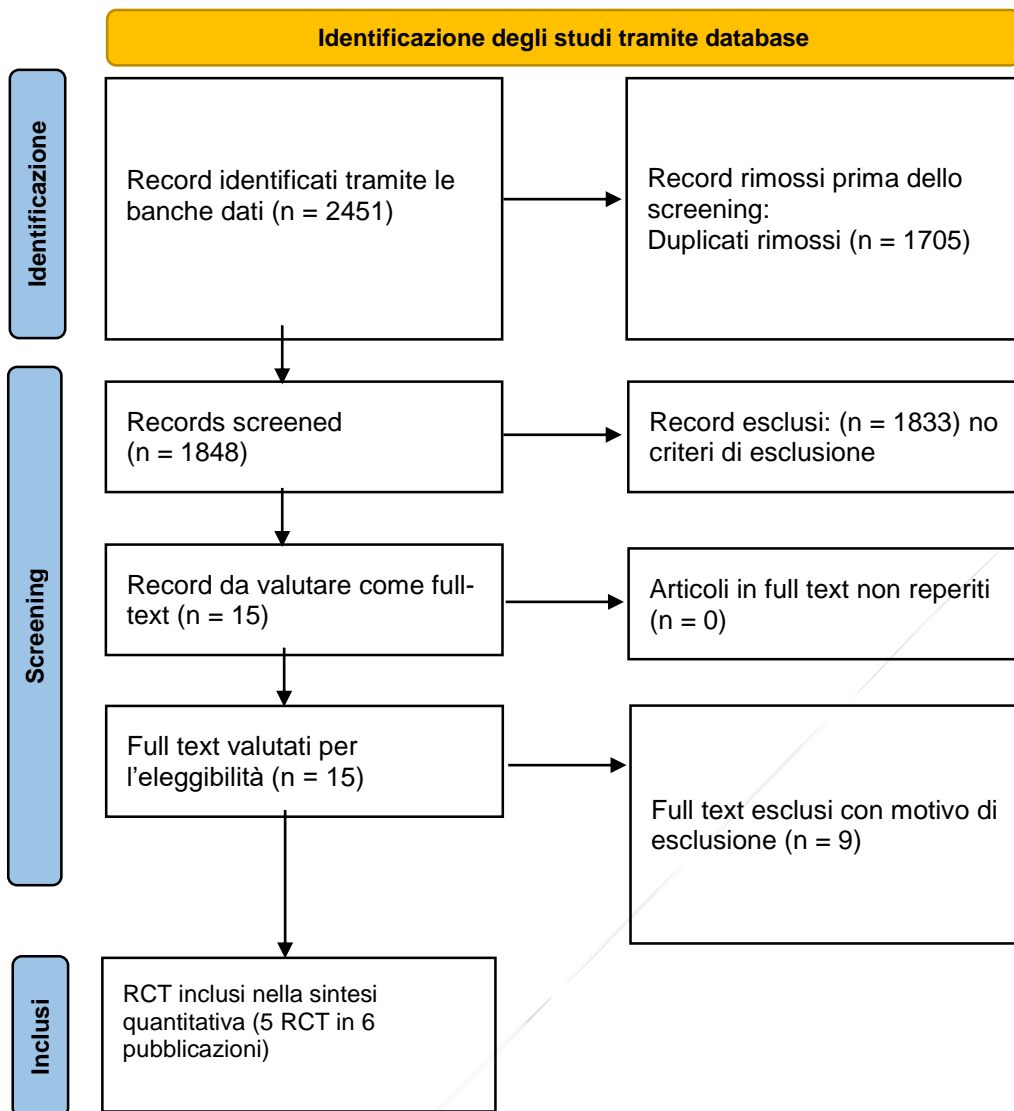
Appendice 2.3. Processo di selezione degli studi

Fig. 1. Processo di selezione degli studi – Revisioni Sistematiche



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Fig. 4 Processo di selezione degli studi RCT, aggiornamento della RS dal 2015 a Agosto 2022



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Tabella 2: PICO 2. Studi esclusi e motivi di esclusione

Riferimento bibliografico	Motivazioni
Revisioni Sistematiche	
Brady MC, Godwin J, Kelly H, Enderby P, Elders A, Campbell P. Attention control comparisons with SLT for people with aphasia following stroke: methodological concerns raised following a systematic review. <i>Clinical rehabilitation</i> . 2018;32(10):1383-95.	Gli studi inclusi sono parzialmente sovrapposti a quelli della RS inclusa (Brady 2016).
RELEASE Collaborators; Brady MC, Ali M, VandenBerg K, Williams LJ, Williams LR, Abo M et al. Precision rehabilitation for aphasia by patient age, sex, aphasia severity, and time since stroke? A prespecified, systematic review-based, individual participant data, network, subgroup meta-analysis. <i>Int J Stroke</i> . 2022 Dec;17(10):1067-1077. doi: 10.1177/17474930221097477.	Il tipo di obiettivo non rientra tra i criteri di inclusione
Cucu CD, Golu F, Adam AR. Effectiveness of interventions in patients with speech disorders. A meta-analysis of experimental studies. <i>Romanian Journal of Neurology</i> 2021;20(2):145-52.	Tipo di esiti ed intervento non compresi nei criteri di inclusione.
Fridriksson J, Hillis AE. Current Approaches to the Treatment of Post-Stroke Aphasia. <i>J stroke</i> 2021;23(2):183-201.	Revisione narrativa
Mak S, Hunt M, Boruff J, Zaccagnini M, Thomas A. Exploring professional identity in rehabilitation professions: a scoping review. <i>Adv Health Sci Educ Theory Pract</i> . 2022 Aug;27(3):793-815. doi: 10.1007/s10459-022-10103-z.	Revisione narrativa e tipo di esiti non compreso nei criteri di inclusione.
Manning M, Cuskelly C, Russ E, Franklin S. Supporting people with post-stroke aphasia to live well: A cross-sectional survey of Speech & Language Therapists in Ireland. <i>Health Soc Care Community</i> 2020;28(6):2105-16.	Revisione narrativa e tipo di esiti non compreso nei criteri di inclusione.
Mattioli F. The clinical management and rehabilitation of post stroke aphasia in Italy: evidences from the literature and clinical experience. <i>Neurological sciences</i> 2019;40(7):1329-34	Revisione narrativa.
McCurtin A, Roddam H. Evidence-based practice: SLTs under siege or opportunity for growth? The use and nature of research evidence in the profession. <i>Int J Lang Commun Disord</i> 2012;47(1):11-26.	Revisione narrativa e tipo di esiti non compreso nei criteri di inclusione.
Popescu T, Stahl B, Wiernik BM, Haiduk F, Zemanek M, Helm H, Matzinger T, Beisteiner R, Fitch WT. Melodic Intonation Therapy for aphasia: A multi-level meta-analysis of randomized controlled trials and individual participant data. <i>Ann N Y Acad Sci</i> . 2022 Oct;1516(1):76-84. doi: 10.1111/nyas.14848.	Revisione narrativa e studi inclusi non compresi nei criteri di inclusione.

REhabilitation and recovery of peopLE with Aphasia after StrokE (RELEASE) Collaborators. Dosage, Intensity, and Frequency of Language Therapy for Aphasia: A Systematic Review-Based, Individual Participant Data Network Meta-Analysis. <i>Stroke</i> . 2022 Mar;53(3):956-967. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035216.	Obiettivo e tipo di esiti ed intervento non compresi nei criteri di inclusione.
Rochon E. Predicting language recovery following stroke and speech and language therapy (SLT): A systematic review informed individual participant data (IPD) meta-analysis. <i>International Journal of Stroke</i> . 2019;14(3 Supplement):7.	Nessun confronto.
Wallace SJ, Worrall L, Rose T, Le Dorze G. Which treatment outcomes are most important to aphasia clinicians and managers? An international e-Delphi consensus study. <i>Aphasiology</i> . 2017;31(6):643-73.	Revisione narrativa e tipo di esiti non compreso nei criteri di inclusione.
Wang G, Ge L, Zheng Q, Huang P, Xiang J. Constraint-induced aphasia therapy for patients with aphasia: A systematic review. <i>International journal of nursing sciences</i> . 2020;7(3):349-58.	Studi inclusi nella RS da escludere per tipo di confronto non compreso nei criteri di inclusione.
RCT	Motivazioni
Akabogu J, Nnamani A, Otu MS, Ukoha E, Uloh-Bethels AC, Obiezu MN, et al. Efficacy of cognitive behavior language therapy for aphasia following stroke: implications for language education research. <i>Medicine</i> . 2019;98(18):e15305.	Tipo di intervento e popolazione non compresi nei criteri di inclusione
Cassarly C, Doyle A, Ly T, Horn J, Aitchison M, Elm J, et al. Speech Entrainment for Aphasia Recovery (SpARc) phase II trial design. <i>Contemporary clinical trials communications</i> . 2021;24.	Studio ongoing senza dati.
Fleming V, Brownsett S, Krason A, Maegli MA, Coley-Fisher H, Ong YH, et al. Efficacy of spoken word comprehension therapy in patients with chronic aphasia: A cross-over randomised controlled trial with structural imaging. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> . 2021;92(4):418-24.	Tipo di intervento e confronto non compresi nei criteri di inclusione
Kaur H, Bhatia R, Pandey RM, Chopra S, Nehra A. Effectiveness of using a home-based comprehensive neuropsychological rehabilitation with aphasia therapy in patients with post stroke aphasia: a preliminary study. <i>International journal of stroke</i> . 2016;11:228-.	Conference abstract. Tipo confronto non compreso nei criteri di inclusione
Marshall J, Devane N, Talbot R, Cauter A, Cruice M, Hilari K, et al. A randomised trial of social support group intervention for people with aphasia: a Novel application of virtual reality. <i>PloS one</i> . 2020;15(9):e0239715.	Tipo di popolazione non compresi nei criteri di inclusione
Northcott S, Thomas S, James K, Simpson A, Hirani S, Barnard R, et al. Solution Focused Brief Therapy	Tipo di intervento non compresi nei criteri di inclusione

in Post-Stroke Aphasia (SOFIA): feasibility and acceptability results of a feasibility randomised wait-list controlled trial. <i>BMJ open</i> . 2021;11(8):e050308.	
Nouwens F, De Lau L, Visch-Brink E, Van De Sandt-Koenderman M, Lingsma H, Koudstaal PK, et al. Early cognitive-linguistic treatment for aphasia due to stroke; A randomised controlled trial (rats- 3). <i>European Stroke Journal</i> . 2017;2(1 Supplement 1):4.	Tipo di popolazione non compresi nei criteri di inclusione
Nouwens F, de Lau LML, Visch-Brink EG, van de Sandt-Koenderman WME, Lingsma HF, Goosen S, et al. Efficacy of early cognitive-linguistic treatment for aphasia due to stroke: a randomised controlled trial (Rotterdam Aphasia Therapy Study-3). <i>European stroke journal</i> . 2017;2(2):126-36.	Tipo di popolazione non compresi nei criteri di inclusione
Zumbansen A, Peretz I, Anglade C, Bilodeau J, Genreux S, Hubert M, et al. Effect of choir activity in the rehabilitation of aphasia: a blind, randomised, controlled pilot study. <i>Aphasiology</i> . 2017;31(8):879-900.	Tipo di intervento e confronto non compresi nei criteri di inclusione

Appendice 2.4. Sintesi delle caratteristiche degli studi inclusi

Sintesi delle caratteristiche delle revisioni incluse come fonte di studi

Studio	Fonte di studi e data di aggiornamento	Popolazione in studio	Esiti considerati	Setting	Numero studi inclusi nella RS (N partecipanti)
Brady 2016 ¹ RS Cochrane	Cochrane Stroke Group Trials Register; CENTRAL MEDLINE; EMBASE; CINAHL; AMED; LLBA; SpeechBITE ClinicalTrials.gov, the Stroke Trials Registry, Current Controlled Trials, WHO ICTRP Data della ricerca: settembre 2015	Adulti (secondo la definizione degli sperimentatori) che hanno acquisito l'afasia a seguito di un ictus e famiglie di sopravvissuti all'ictus. e le famiglie dei sopravvissuti all'ictus.	Comunicazione e funzionale; Linguaggio recettivo (orale, scritto e gestuale); Linguaggio espressivo (orale, scritto e gestuale) o livello complessivo di gravità dell'afasia, in cui il linguaggio ricettivo ed espressivo vengono linguaggi recettivo ed espressivo sono misurati con batterie linguistiche.	Sanitario e comunità	57 RCT (3.002) (dal 1979- 2014)

Studi estratti dalla RS di Brady et al.,2016

Table 1. Characteristics of participants in included studies

Study ID	No of participants	Male/female	Age in years	Time post onset	Aphasia severity
			Mean (standard deviation) (range)	Mean (standard deviation) (range)	Mean (standard deviation)
Katz 1997i	42 (reported data on 36)	Computer-mediated: not reported No SLT: not reported (Katz 1997: 44/11)	Computer-mediated: 61.6 (SD 10) No SLT: 62.8 (SD 5.1)	Computer-mediated: 6.2 (SD 5.2) years No SLT: 8.5 (SD 5.4) years	PICA overall percentile; WABAQ Computer-mediated: 57.3 (SD 17.9); 68.9 (SD 24.3). No SLT: 59.5 (SD 16.2); 72.2 (SD 24.8)
Smania 2006	33 (of 41 randomised)	Conventional: 11/4 No SLT: 12/6	Conventional: 65.73 (SD 8.78; range 48-77) No SLT: 65.67 (SD 9.83; range 41-77)	Conventional: 17.4 (SD 24.07; range 2-36) months No SLT: 10.39 (SD 7.96; range 3-32) months	Aphasia severity: not reported Neurological severity: Conventional: 6.07 (SD 4.3; range 0 to 16) No SLT: 6.94 (SD 5.83; range 0-15)
Szafiarski 2014	24	CIAT: not reported No SLT: not reported	CIAT: not reported No SLT: not reported	CIAT: not reported No SLT: not reported	CIAT: not reported No SLT: not reported

Bibliografia

1.Brady_MC, Kelly_H, Godwin_J, Enderby_P, Campbell_P. Speech and language therapy for aphasia following stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 6. Art. No.: CD000425. DOI: 10.1002/14651858.CD000425.pub4.

Sintesi delle caratteristiche degli studi RCT pubblicati successivamente a Brady et al.,2016

Studio, Paese	Disegno di studio	Intervento/Controllo (n randomizzati)	Tipo di intervento (Intensità e n sessioni)	follow up	Setting	Partecipanti	età media (SD)/range/mediana [IQR]
Breitenstein 2017 ¹ Germania	RCT prospettico open-label multicentrico	immediate SLT group (I-SLT-G): n=79; gruppo di controllo wait-list (WL-CG): n=79	L'intervento combina approcci linguistici e pragmatici comunicativi individualizzati in base al profilo di base di ciascun paziente. SLT: ≥ 3 settimane con ≥ 10 ore/settimana offerta da terapisti professionisti in sessioni di terapia individuale e di gruppo, oltre a ≥ 5 ore/settimana di training PC autogestito mirato ai deficit linguistici individuali. WL-CG: identica SLT intensiva a partire da subito dopo il periodo di attesa di 3 settimane. A causa dell'integrazione sanitaria dello studio, i pazienti del WLCG hanno potuto continuare la SLT convenzionale a bassa intensità nello studio privato durante il periodo di attesa di 3 settimane (in media 1-5 ore a settimana). La durata totale della durata totale della riabilitazione	3 e 6 mesi	clinical care	Afasia persistente confermata dall'Aachen Aphasia Test (AAT) (22), durata ≥ 6 mesi dopo un ictus ischemico o emorragico, età tra i 18 e i 70 anni, tedesco acquisito come prima lingua, capacità di comprensione di base e tentativi almeno rudimentali di comunicare verbalmente (punteggio di comunicazione >0 sulla scala di eloquio spontaneo dell'AAT) e capacità di seguire semplici istruzioni (≥ 1 risposta corretta sui primi 10 item dell'AAT Token Test).	Età I-SLT-G: 53.49 (9.02) anni; WL-CG: 52.88 (10.18) anni maschi(%) I-SLT-G: 59% WL-CG: 69%

			dipendeva dal piano sanitario individuale del paziente, ma comprendeva ≥ 3 settimane per tutti i casi				
DeDe 2019 ² Stati Uniti	RCT multicentrico , parallelo, non in cieco	conversazione diade: n=16 (16); conversazione gruppo: n= 16 (11); controllo (intervento ritardato): n=16 (14)	Il trattamento di gruppo di conversazione è stato effettuato per un'ora, due volte alla settimana, per 10 settimane. Gli obiettivi individuali sono stati sviluppati da ciascun partecipante e nel contesto del trattamento di conversazione a orientamento tematico. I gruppi e le diadi sono stati facilitati da studenti clinici laureati sotto la supervisione di logopedisti abilitati con precedente esperienza nella somministrazione del	post- interven to, 6 settiman e, 11 mesi	outpatie nt	(a) età pari o superiore a 18 anni, (b) almeno 5 mesi dopo l'insorgenza dell'ictus, (c) inglese come prima lingua (in base all'autovalutazione) e (d) presenza di afasia (in base al giudizio clinico e ai punteggi del Comprehensive Aphasia Test [CAT]).	Età Diade: 65,6 (9,4) anni; Gruppo: 61,4 (14,3) anni Controllo: 65,8 (11,9) Maschi (%) Diade: 75% Gruppo: 73,3% Controllo: 60%

			trattamento della conversazione.				
Haro-Martinez 2019 ³ Spagna	RCT crossover pilota	gruppo 1: Melodic Intonation Therapy (MIT) n=10; gruppo 2 Waitlist: n=10	Gruppo 1: MIT iniziava entro i primi tre mesi dall'inclusione nello studio, con un successivo periodo di tre mesi senza terapia (periodo di washout). 12 sessioni da 30 minuti in 6 settimane. Sono stati eseguiti individualmente da un terapeuta esperto in logopedia e precedentemente formato in Terapia dell'intonazione melodica. Gruppo 2: MIT ritardata nei primi 3 e i 6 mesi dopo l'inclusione nello studio, senza ricevere trattamento logopedico nei primi tre mesi, fungendo così da controllo per la prima fase dello studio (waitlist control) e come gruppo di intervento attivo nella seconda fase.	12 settimane	outpatient	Il tempo trascorso dall'ictus unilaterale nell'emisfero sinistro superava i sei mesi. Il paziente aveva ricevuto un programma standard di logopedia convenzionale dopo l'ictus. Il paziente aveva un'afasia persistente non fluente con le seguenti caratteristiche: linguaggio gravemente limitato, che poteva limitarsi a stereotipie prive di significato; a differenza di quanto osservato nei compiti verbali, il paziente poteva produrre alcune parole reali e pertinenti quando cantava canzoni familiari; scarsa ripetizione,	Età MIT: 66,9 (14,7) anni Waitlist: 61,1 (14,1) anni Maschi (%) MIT: 60% Waitlist: 60%

						<p>anche di singole parole; comprensione del linguaggio moderatamente conservata; il linguaggio non stereotipato era prodotto con un biascicamento; il punteggio totale per la ripetizione non superava il 70° percentile nell'esame diagnostico dell'afasia di Boston (il punteggio era ottenuto dalla media dei punteggi in due aree: La comprensione orale deve superare il 15° percentile del Boston Diagnostic Aphasia Examination (il punteggio è stato ottenuto dalla media dei punteggi ottenuti in altre tre aree: comprensione di parole, comandi e materiale ideativo complesso).</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

<p>Rose 2022 (COMPARE)⁴</p> <p>Australia, Nuova Zelanda</p>	<p>RCT open-label</p>	<p>Constraint- induced Aphasia Therapy Plus (CIAT plus): n=71;</p> <p>Multimodality Aphasia Therapy (M- MAT): n=75;</p> <p>Usual Care (UC:) n=70</p>	<p>CIAT-Plus e M- MAT sono stati forniti in contesti comunitari da logopedisti qualificati e formati per lo studio. Le UC non comprendevano alcun intervento diretto per alcuni, e sessioni individuali, computerizzate o sociali/di gruppo non intense per altri.</p>	<p>post-intervento; 12 settimane</p>	<p>inpatient and outpatient</p>	<p>Pazienti di 18 anni di età o superiore; che vivono in comunità; con afasia cronica a seguito di ictus (>6 mesi) confermata da un quoziente di afasia <93.8 alla scala Western Aphasia Battery- Revised Aphasia Quotient (WAB- R- AQ)16: inglese fluente prima dell'ictus; indipendenti nella cura personale o che avevano un caregiver che poteva assisterli durante la terapia.</p>	<p>Età CIATplus: mediana=63.93 (19.79) M-MAT: mediana=63.77 (21.02) UC: mediana=63.16 (14.10)</p> <p>Maschi (%) CIATplus: 65.79% M-MAT: 70.67% UC: 68.57%</p>
<p>Van der Meulen 2016⁵</p> <p>Olanda</p>	<p>RCT multicentrico</p>	<p>MIT: n= 10;</p> <p>Controllo (waitlist): n=7</p>	<p>Melodic Intonation Therapy: Il programma consisteva in diversi livelli di difficoltà crescente. Al primo livello le frasi target erano brevi e formule (ad esempio, "Come stai?"). Successivamente gli enunciati addestrati diventavano più complessi e meno frequenti nella vita quotidiana (ad esempio, "un temporale"). (ad esempio, "sta arrivando un temporale"). Per ogni enunciato, è stato sviluppato un modello intonato</p>	<p>6 e 12 settimane</p>	<p>outpatients</p>	<p>Pazienti destrimani prima dell'ictus, >1 anno dopo l'ictus, età 18-80 anni e lingua madre olandese. Afasia definita come: afasia non fluente (<50 parole/min) dopo un ictus unilaterale dell'emisfero sinistro, scarsa ripetizione del linguaggio anche per singole parole [Aachen AphasiaTest (AAT; Graetzetal., 1991), substest ripetizione</p>	<p>Età MIT: 58,1 (15,2); WL: 63,6 (12,7)</p> <p>Maschi (%) MIT: 70% WL: 67,1%</p>

			<p>melodicamente, basato sulla prosodia naturale dell'enunciato. Durata: 6 settimane. Tempo minimo di terapia faccia a faccia: 3 ore a settimana. Quando l'SLT non era in grado di offrire 5 ore di trattamento a settimana, i pazienti utilizzavano l'iPod per esercitarsi a casa, almeno 2 ore a settimana, ma non più di 7 ore a settimana. La terapia somministrata da SLT esperti in 9 centri di riabilitazione e centri per l'afasia. Nella condizione di controllo non è stato offerto alcun trattamento individuale.</p>			<p>100], eloquio scarsamente articolato (subscala articolazione del linguaggio spontaneo dell'AAT 3) e comprensione uditiva del linguaggio da moderata a buona (subtest comprensione uditiva dell'AAT 33; comprensione funzionale 5).</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

Bibliografia

1. Breitenstein C, Grewe T, Flöel A, Ziegler W, Springer L, Martus P, et al. Intensive speech and language therapy in patients with chronic aphasia after stroke: a randomised, open-label, blinded-endpoint, controlled trial in a health-care setting. *Lancet (london, england)*. 2017;389(10078):1528-38.
2. DeDe G, Hoover E, Maas E. Two to Tango or the More the Merrier? A Randomized Controlled Trial of the Effects of Group Size in Aphasia Conversation Treatment on Standardized Tests. *Journal of speech, language, and hearing research*. 2019;62(5):1437-51.
 - Hoover E, DeDe G, Maas E. A Randomized Controlled Trial of the Effects of Group Conversation Treatment on Monologic Discourse in Aphasia. *Journal of speech, language, and hearing research*. 2021;64(12):4861-75.
3. Haro-Martínez AM, Lubrini G, Madero-Jarabo R, Díez-Tejedor E, Fuentes B. Melodic intonation therapy in post-stroke nonfluent aphasia: a randomized pilot trial. *Clinical rehabilitation*. 2019;33(1):44-53.
4. Rose ML, Nickels L, Copland D, Togher L, Godecke E, Meinzer M, et al. Results of the COMPARE trial of Constraint-induced or Multimodality Aphasia Therapy compared with usual care in chronic post-stroke aphasia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2022;93(6):573-81.
5. Van Der Meulen I, Van De Sandt-Koenderman MW, Heijenbrok MH, Visch-Brink E, Ribbers GM. Melodic Intonation Therapy in Chronic Aphasia: Evidence from a Pilot Randomized Controlled Trial. *Front Hum Neurosci*. 2016 Nov 1;10:533. doi: 10.3389/fnhum.2016.00533.

Appendice 2.5. Valutazione dei rischi di bias degli studi inclusi nella sintesi quantitativa

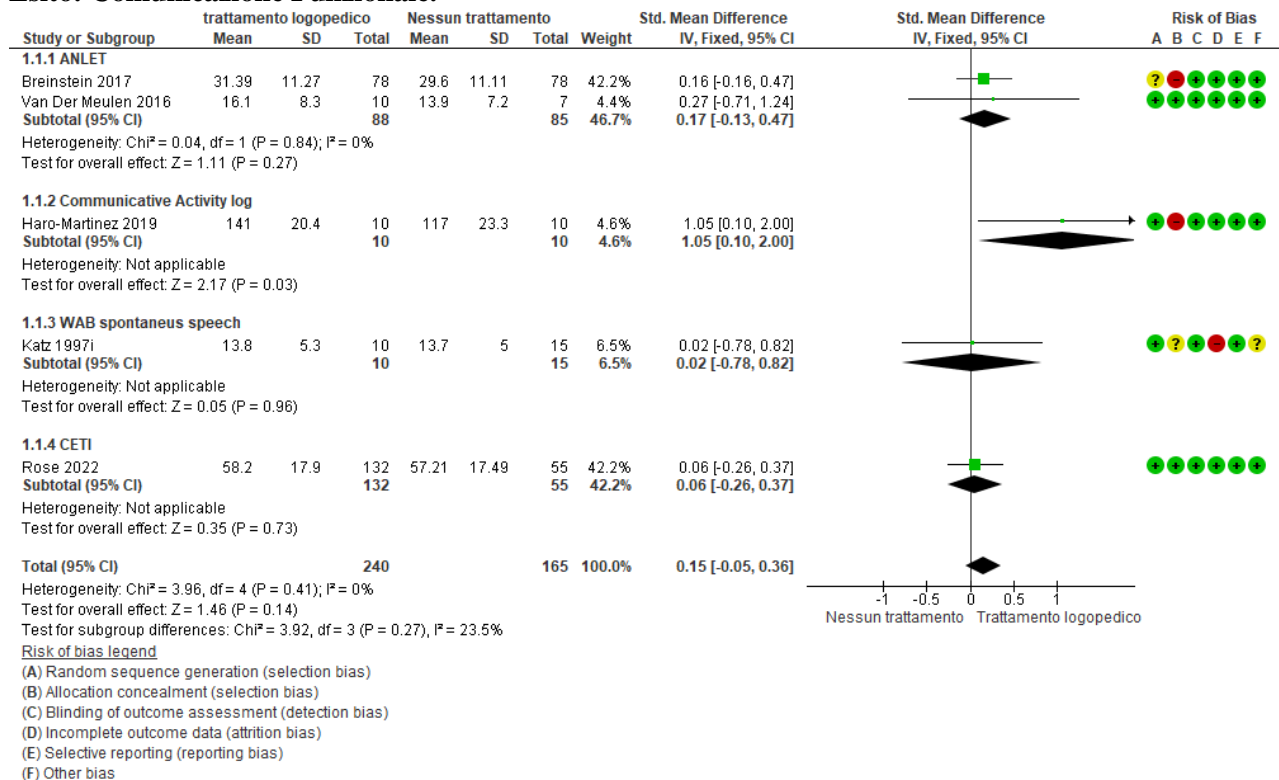
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Breinstein 2017	?	-	+	+	+	+
DeDe 2019	+	+	-	-	+	+
Haro-Martinez 2019	+	-	+	+	+	+
Hoover 2021	+	+	-	-	+	+
Katz 1997i	+	?	+	-	+	?
Rose 2022	+	+	+	+	+	+
Smania 2006	+	-	+	-	?	?
Szaflarki 2015	?	+	+	?	+	+
Van Der Meulen 2016	+	+	+	+	+	+

Fonte: Brady et al., 2016 (Katz 1997, Smania 2006, Szaflarki 2015); Breinstein 2017, DeDE 2019, Haro-Martinez 2019; Hoover 2019; Rose 2022; Van Der Meulen 2016.

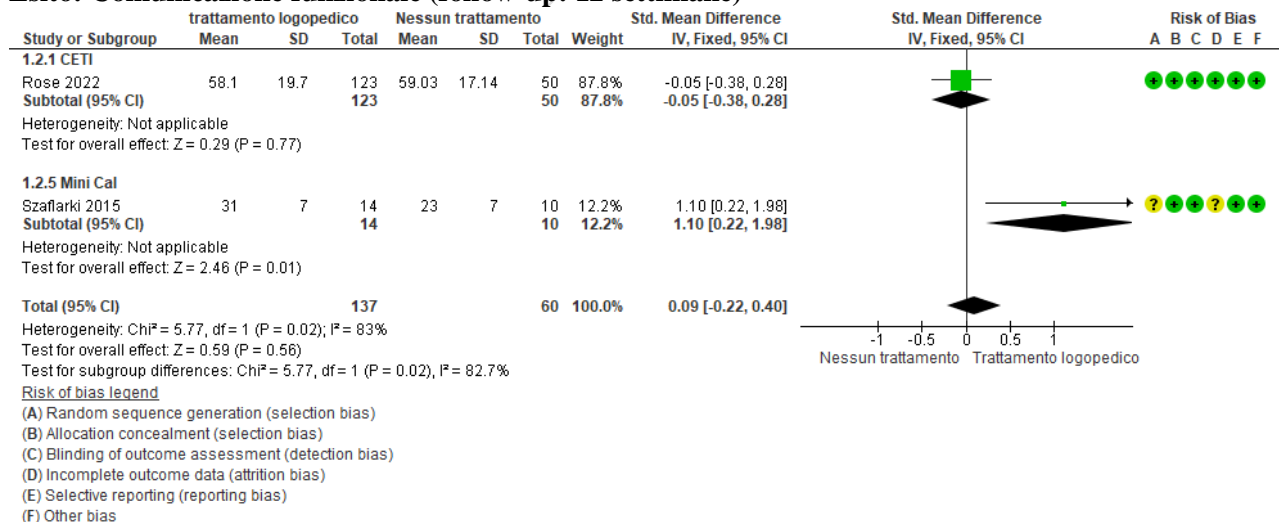
Appendice 2.6. Forest plot

Trattamento logopedico da parte di professionisti vs Nessun trattamento (fonte: RS Brady 2016 e successivi aggiornamenti di studi RCT)

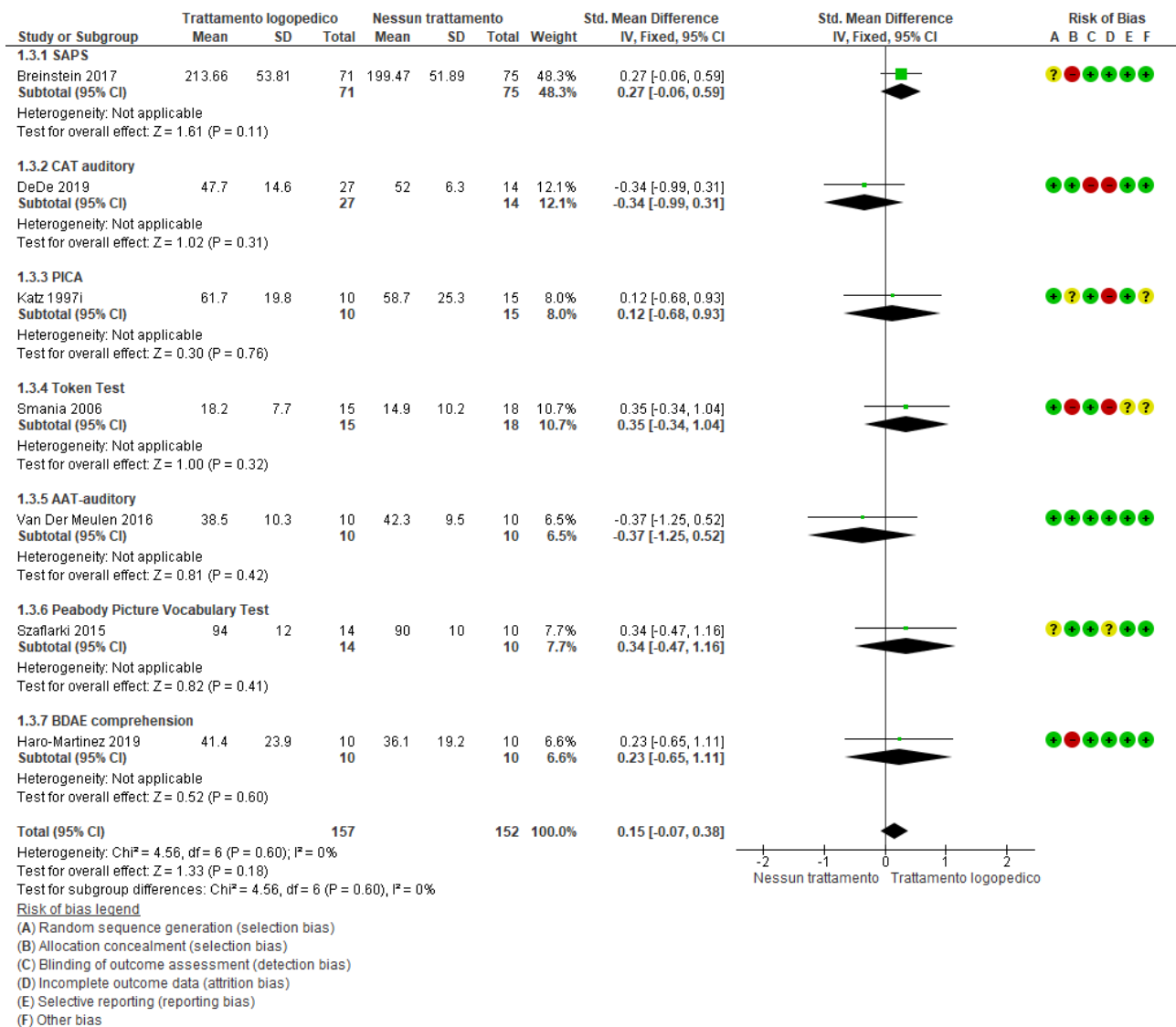
Esito: Comunicazione Funzionale.



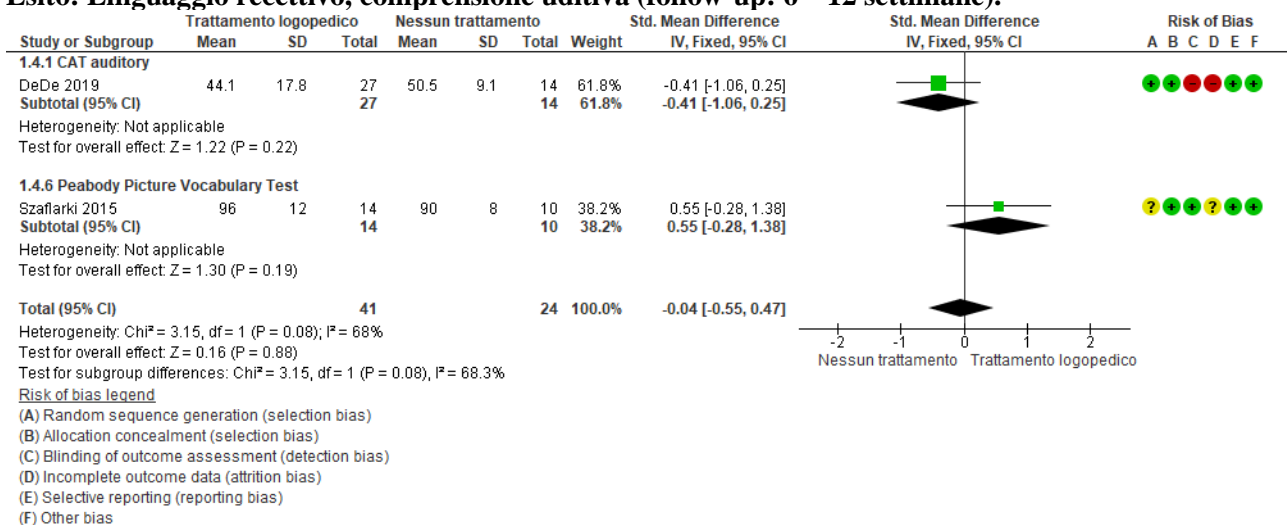
Esito: Comunicazione funzionale (follow-up: 12 settimane)



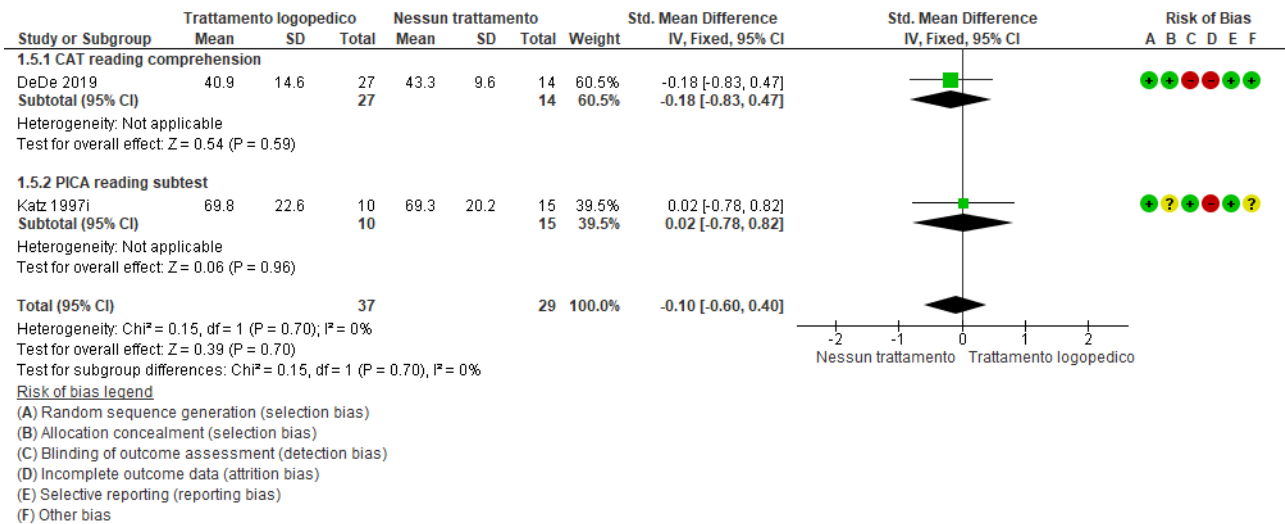
Esito: Linguaggio recettivo, comprensione uditiva.



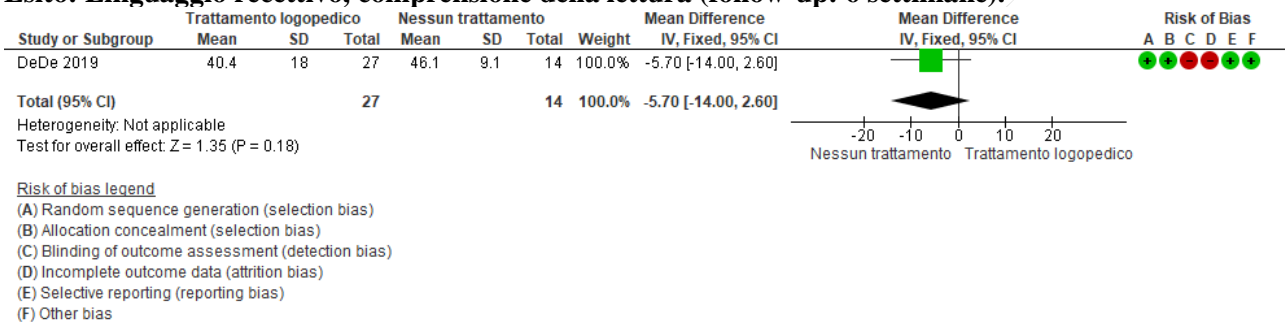
Esito: Linguaggio recettivo, comprensione uditiva (follow-up: 6 – 12 settimane).



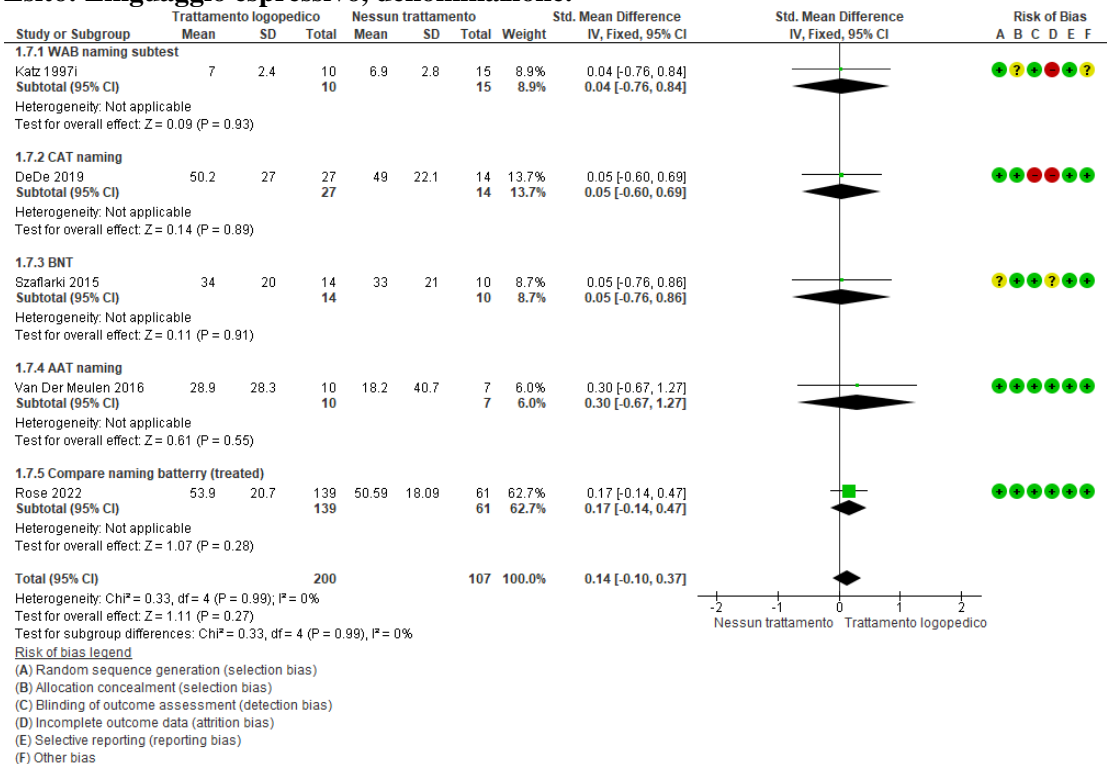
Esito: Linguaggio recettivo, comprensione della lettura



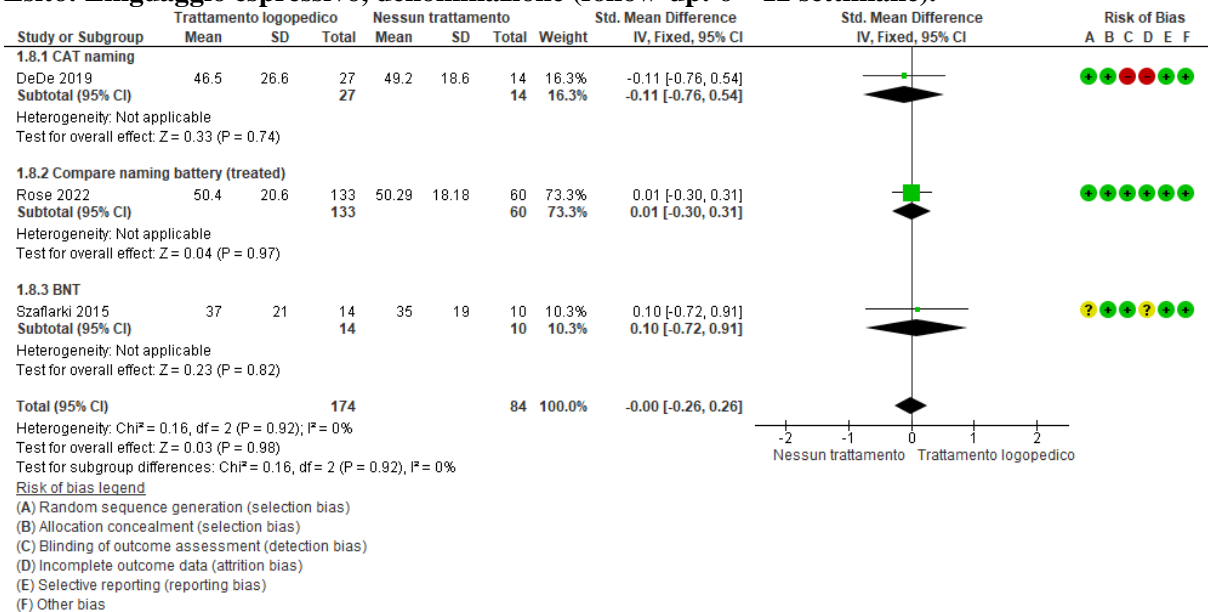
Esito: Linguaggio recettivo, comprensione della lettura (follow-up: 6 settimane).



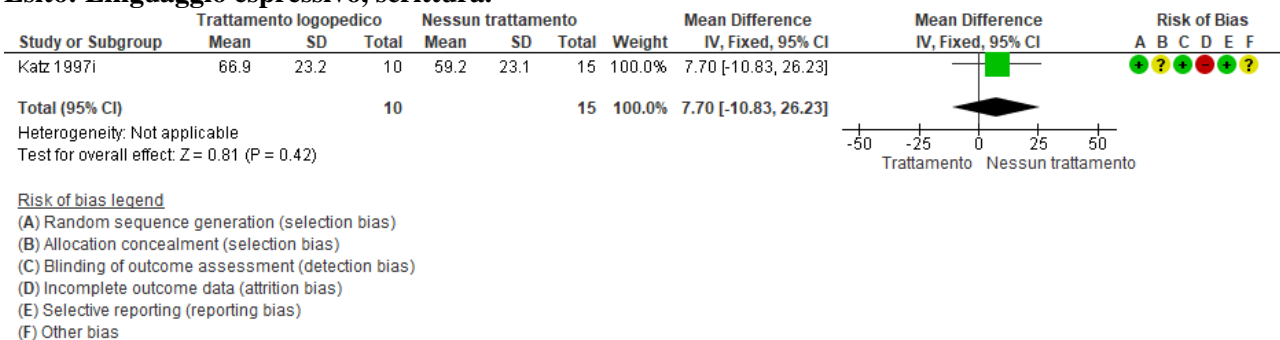
Esito: Linguaggio espressivo, denominazione.



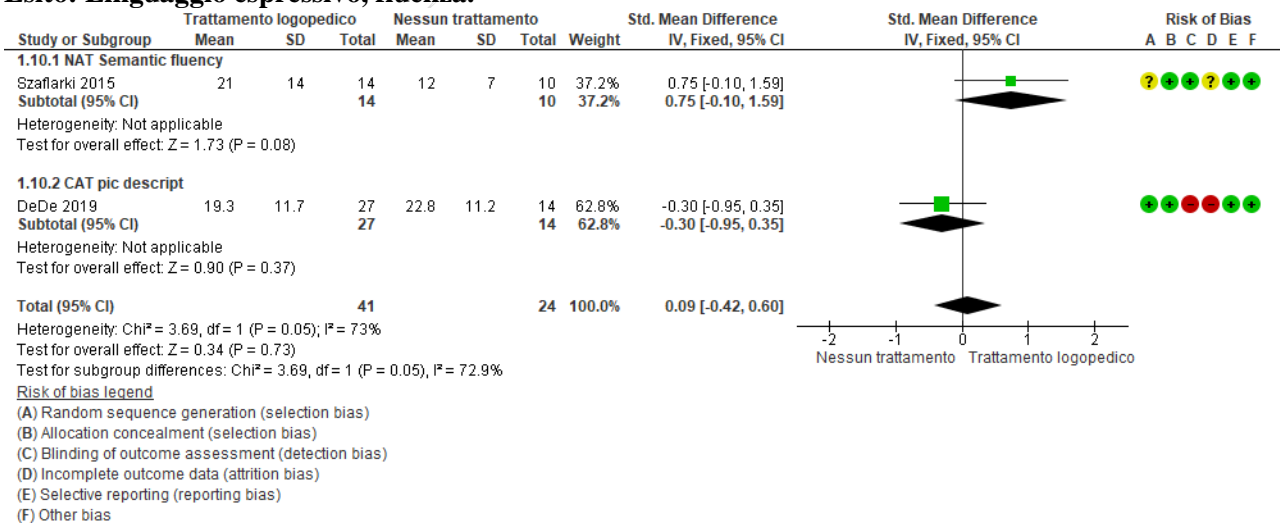
Esito: Linguaggio espressivo, denominazione (follow-up: 6 – 12 settimane).



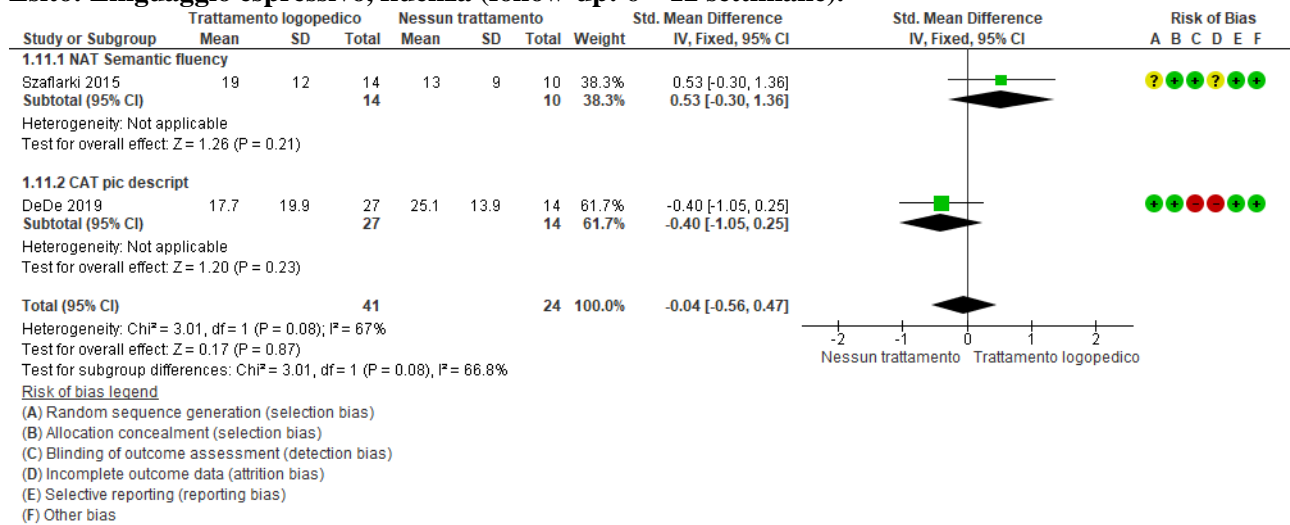
Esito: Linguaggio espressivo, scrittura.



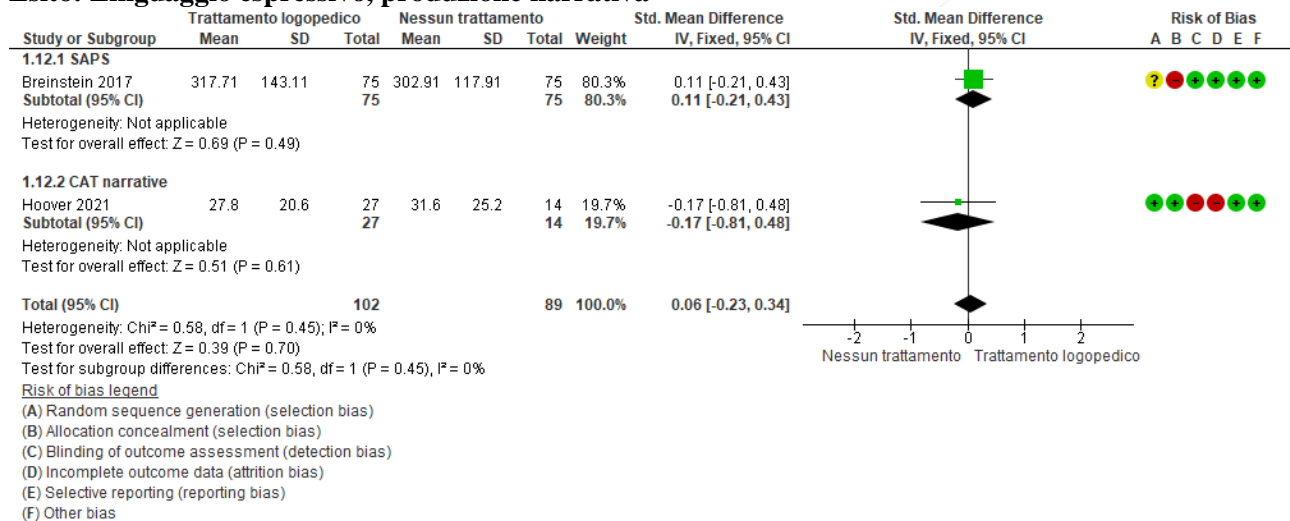
Esito: Linguaggio espressivo, fluenza.



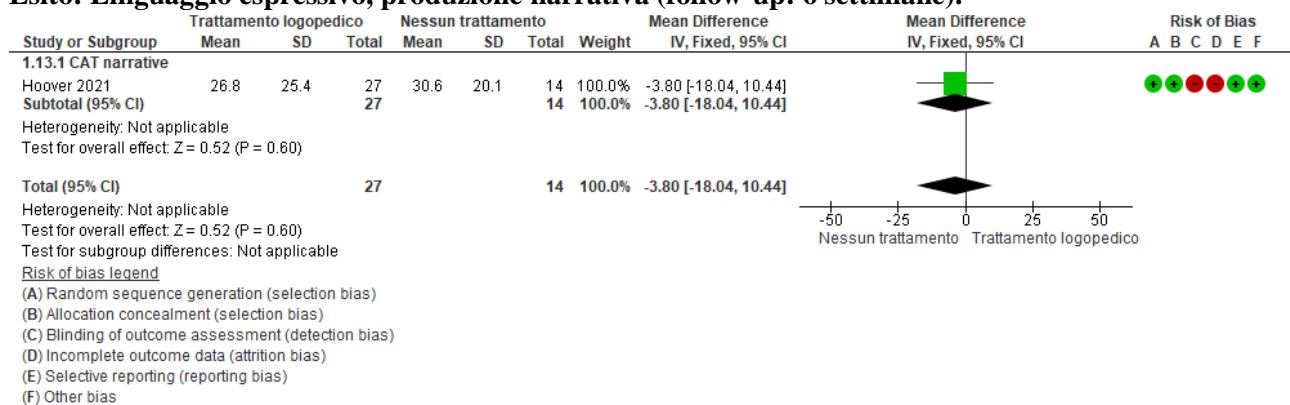
Esito: Linguaggio espressivo, fluenza (follow-up: 6 – 12 settimane).



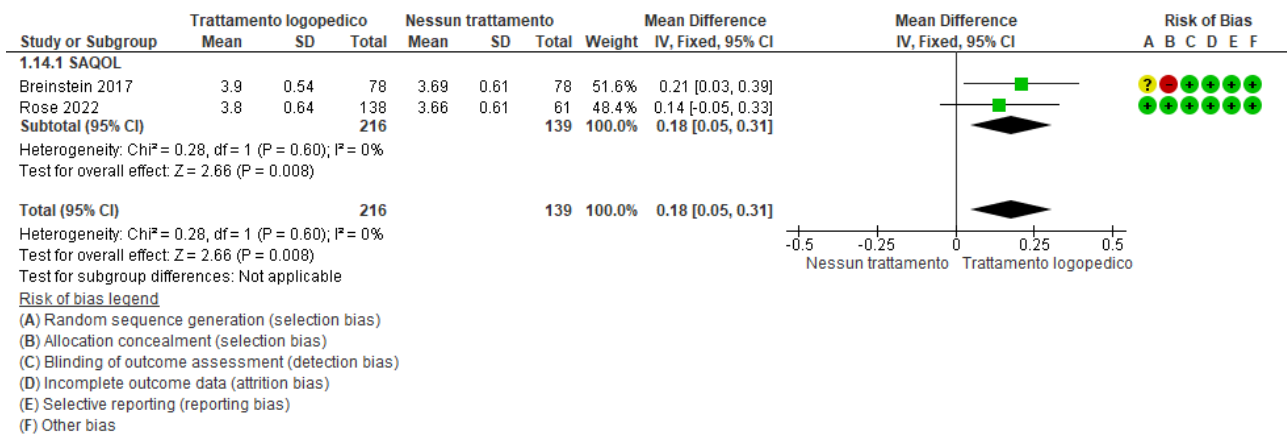
Esito: Linguaggio espressivo, produzione narrativa



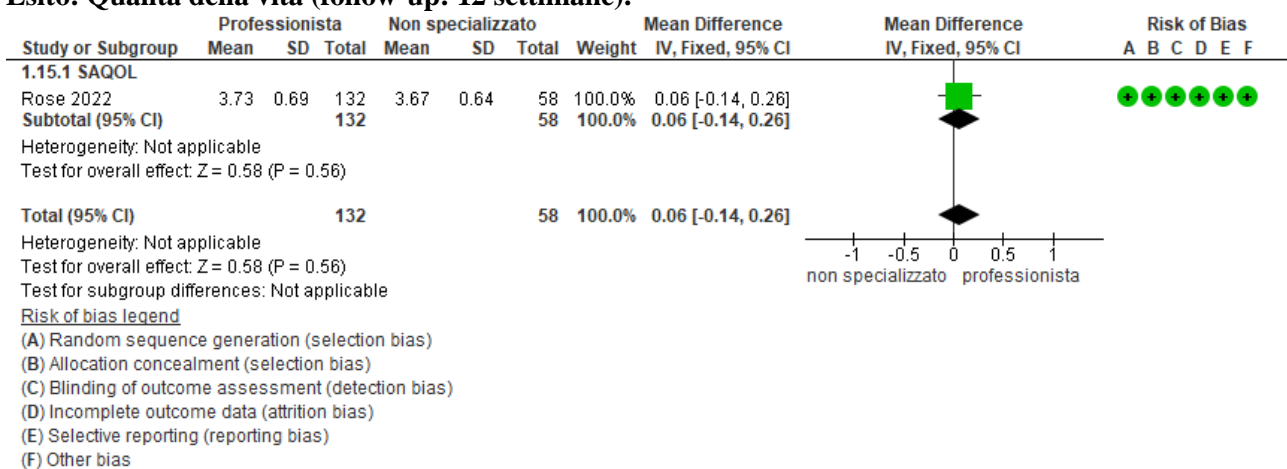
Esito: Linguaggio espressivo, produzione narrativa (follow-up: 6 settimane).



Esito: Qualità della vita.



Esito: Qualità della vita (follow-up: 12 settimane).



Appendice 2.7. Tabella GRADE delle evidenze

Autore/i: Fabio Cruciani, Zuzana Mitrova, Rosella Saulle, Simona Vecchi

Domanda: Il trattamento logopedico da parte di professionisti rispetto a nessun trattamento in pazienti con afasia da ictus in fase cronica (almeno 6 mesi dall'evento)

Setting: outpatient e inpatient

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il trattamento logopedico da parte di professionisti	nessun trattamento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Comunicazione funzionale (valutato con: ANLET, CETI, Communicative activity log, WAB spontaneous speech)

5 ^{1,2,3,4,5}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	240	165	-	SM D 0.15 maggiore (0.05 inferiore a 0.36 maggiore)	⊕⊕ ○ ○ Bassa	CRITICO
------------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-----	-----	---	--	-----------------------	---------

Comunicazione funzionale - follow-up (follow up: 12 settimane; valutato con: CETI, Mini Cal)

2 ^{1,6}	studi randomizzati	non importante	molto serio ^c	serio ^b	serio ^d	nessuno	137	60	-	SM D 0.09 maggiore (0.22 inferiore a 0.4 maggiore)	⊕○ ○ ○ Molto bassa	CRITICO
------------------	--------------------	----------------	--------------------------	--------------------	--------------------	---------	-----	----	---	---	-----------------------------	---------

Linguaggio recettivo: comprensione uditiva (valutato con: AAT auditory, BDAE comprehension, CAT auditory, PICA, Peabody Picture Vocabulary Test, SAPS, Token Test)

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il trattamento logopedico da parte di professionisti	nessun trattamento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
7 ^{2,3,4} , 5,6,7,8	studi randomizzati	serio ^e	non importante	non importante	serio ^f	nessuno	157	152	-	SM D 0.15 maggiore (0.07 inferiore a 0.38 maggiore)	⊕⊕ ○ ○ Bassa	CRITICO

Linguaggio recettivo: comprensione uditiva - follow-up (follow up: intervallo 6 settimane a 12 settimane; valutato con: CAT auditory, Peabody Picture Vocabulary Test)

2 ^{6,7}	studi randomizzati	serio ^g	serio ^h	non importante	serio ^d	nessuno	41	24	-	SM D 0.04 inferiore (0.55 inferiore a 0.47 maggiore)	⊕○ ○ ○ Molto bassa	CRITICO
------------------	--------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	---------	----	----	---	---	-----------------------------	---------

Linguaggio recettivo: comprensione lettura (valutato con: CAT reading comprehension, PICA reading)

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il trattamento logopedico da parte di professionisti	nessun trattamento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2 ^{2,7}	studi randomizzati	serio ⁱ	non importante	non importante	serio ^d	nessuno	37	29	-	MD 0.1 inferiore (0.6 inferiore a 0.4 maggiore)	⊕⊕ ○ ○ Bassa	CRITICO

Linguaggio recettivo: comprensione lettura - follow-up (follow up: 6 settimane; valutato con: CAT reading comprehension)

1 ⁷	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^j	nessuno	27	14	-	MD 5.7 inferiore (14 inferiore a 2.6 maggiore)	⊕⊕ ○ ○ Bassa	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	----	----	---	---	-----------------------	---------

Linguaggio espressivo: denominazione (valutato con: AAT naming, BNT, CAT naming, WAB naming, Compare naming battery (treated))

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il trattamento logopedico da parte di professionisti	nessun trattamento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
5 ^{1,2,4,6,7}	studi randomizzati	serio ^k	non importante	serio ^b	serio ^f	nessuno	200	107	-	SM D 0.14 maggiore (0.1 inferiore a 0.37 maggiore)	⊕○ ○ ○ Molto bassa	CRITICO

Linguaggio espressivo: denominazione - follow-up (follow up: intervallo 6 settimane a 12 settimane; valutato con: CAT naming, BNT, Compare naming battery (treated))

3 ^{1,6,7}	studi randomizzati	serio ^g	non importante	serio ^b	serio ^d	nessuno	174	84	-	SM D 0 (0.26 inferiore a 0.26 maggiore)	⊕○ ○ ○ Molto bassa	CRITICO
--------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	-----	----	---	--	-----------------------------	---------

Linguaggio espressivo: scrittura (valutato con: PICA writing)

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il trattamento logopedico da parte di professionisti	nessun trattamento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ²	studi randomizzati	serio ^l	non importante	non importante	molto serio ^j	nessuno	10	15	-	MD 7.7 maggiore (10.83 inferiore a 26.23 maggiore)	⊕○ ○ ○ Molto bassa	CRITICO

Linguaggio espressivo: fluenza (valutato con: CAT picture description, NAT Semantic fluency)

2 ^{6,7}	studi randomizzati	serio ^m	serio ⁿ	non importante	serio ^d	nessuno	41	24	-	SM D 0.09 maggiore (0.42 inferiore a 0.6 maggiore)	⊕○ ○ ○ Molto bassa	CRITICO
------------------	--------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	---------	----	----	---	---	-----------------------------	---------

Linguaggio espressivo: fluenza - follow-up (follow up: intervallo 6 settimane a 12 settimane; valutato con: CAT picture description, NAY Semantic fluency)

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il trattamento logopedico da parte di professionisti	nessun trattamento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2 ^{6,7}	studi randomizzati	serio ^m	serio ^o	non importante	serio ^d	nessuno	41	24	-	SM D 0.04 inferiore (0.56 inferiore a 0.47 maggiore)	⊕○ ○ ○ Molto bassa	CRITICO

Linguaggio espressivo: produzione narrativa (valutato con: CAT narrative, SAPS)

2 ^{3,9}	studi randomizzati	serio ^p	non importante	non importante	serio ^d	nessuno	102	89	-	SM D 0.06 maggiore (0.23 inferiore a 0.34 maggiore)	⊕⊕ ○ ○ Bassa	CRITICO
------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-----	----	---	--	-----------------------	---------

Linguaggio espressivo produzione narrativa - follow-up (follow up: 6 settimane; valutato con: CAT narrative analysis)

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il trattamento logopedico da parte di professionisti	nessun trattamento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ⁹	studi randomizzati	serio ^q	non importante	non importante	molto serio ^j	nessuno	27	14	-	MD 3.8 inferiore (18.04 inferiore a 10.44 maggiore)	⊕○ ○ ○ Molto bassa	CRITICO

Qualità della Vita (valutato con: SAQOL)

2 ^{1,3}	studi randomizzati	serio ^r	non importante	serio ^b	serio ^f	nessuno	216	139	-	MD 0.18 maggiore (0.05 maggiore a 0.31 maggiore)	⊕○ ○ ○ Molto bassa	CRITICO
------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	-----	-----	---	---	--------------------------	---------

Qualità della vita - follow-up (follow up: 12 settimane; valutato con: SAQOL)

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il trattamento logopedico da parte di professionisti	nessun trattamento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	serio ^d	nessuno	132	58	-	MD 0.06 maggiore (0.14 inferiore a 0.26 maggiore)	⊕⊕ ○ ○ Bassa	CRITICO

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

- Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 1 studio era a rischio non chiaro rispetto alla randomizzazione; 2 studi ad alto rischio 1 studio a rischio non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali; 1 studio ad alto rischio per l'incompletezza dei dati per gli esiti; e per rischio non chiaro per altri bias in 1 studio.
- Abbassato di un livello poichè in uno studio (Rose 2022) il gruppo di controllo include sia partecipanti che non si sottopongono ad alcun intervento sia partecipanti che sono trattati da terapisti professionisti o da volontari
- Abbassato di due livelli per elevata eterogeneità. I^2 : 83%
- Abbassato di un livello per numerosità campionaria bassa (<400 partecipanti) e per ampio intervallo di confidenza
- Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 2 studi erano a rischio non chiaro rispetto alla randomizzazione; 3 studi erano ad alto rischio e 1 studio a rischio non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali; 1 studio ad alto rischio rispetto alla cecità dei valutatori degli esiti; 3 studi erano ad alto rischio e 1 a rischio non chiaro rispetto all'incompletezza dei dati per gli esiti; e 2 studi erano a rischio non chiaro per il bias di reporting selettivo e per altri bias.
- Abbassato di un livello per bassa numerosità campionaria (<400 partecipanti)
- Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 1 studio era a rischio non chiaro rispetto alla randomizzazione; 1 studio ad alto rischio rispetto alla cecità dei valutatori di esito; 1 studio ad alto rischio e 1 a rischio non chiaro per l'incompletezza dei dati per gli esiti.
- Abbassato di un livello per eterogeneità. I^2 :68%
- Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 1 studio era a rischio non chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei bracci di trattamento; 1 studio ad alto rischio rispetto alla cecità dei valutatori degli esiti; entrambi gli studi ad alto rischio di bias rispetto all'incompletezza dei dati per gli esiti; e 1 studio a rischio non chiaro per altri bias.

- j. Abbassato di due livelli per numerosità campionaria molto bassa (<50 partecipanti) e ampio intervallo di confidenza.
- k. Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 1 studio era a rischio non chiaro rispetto alla randomizzazione; 1 studio a rischio non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali; 1 studio ad alto rischio rispetto alla cecità dei valutatori di esito; 2 studi ad alto rischio e 1 a rischio non chiaro per l'incompletezza dei dati per gli esiti; 1 studi a rischio non chiaro per altri bias.
- l. Abbassato di un livello per rischio di bias poichè lo studio era a rischio non chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei bracci di trattamento e altri bias e ad alto rischio rispetto all'incompletezza dei dati per gli esiti.
- m. Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 1 studio era a rischio non chiaro rispetto alla randomizzazione, 1 studio ad alto rischio rispetto alla cecità dei valutatori di esito; 1 studio a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per l'incompletezza dei dati per gli esiti.
- n. Abbassato di un livello per eterogeneità. $I^2:73\%$
- o. Abbassato di un livello per eterogeneità. $I^2:67\%$
- p. Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 1 studio era a rischio non chiaro rispetto alla randomizzazione; 1 studio ad alto rischio per l'occultamento dell'assegnazione dei bracci di trattamento; 1 studio ad alto rischio rispetto alla cecità dei valutatori di esito; 1 studio ad alto rischio per l'incompletezza dei dati per gli esiti.
- q. Abbassato di un livello per rischio di bias poichè lo studio era ad alto rischio rispetto alla cecità dei valutatori di esito e per l'incompletezza dei dati per gli esiti.
- r. Abbassato di un livello per rischio di bias poichè 1 studio era a rischio non chiaro rispetto alla randomizzazione e entrambi gli studi erano ad alto rischio rispetto alla cecità dei valutatori di esito.

Bibliografia

1. Rose ML, Nickels L, Copland D, Togher L, Godecke E, Meinzer M, Rai T, Cadilhac DA, Kim J, Hurley M, Foster A, Carragher M, Wilcox C, Pierce JE, Steel G. Results of the COMPARE trial of Constraint-induced or Multimodality Aphasia Therapy compared with usual care in chronic post-stroke aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Jun;93(6):573-581. doi: 10.1136/jnnp-2021-328422.
2. Katz RC, Wertz RT. The efficacy of computer-provided reading treatment for chronic aphasic adults. *J Speech Lang Hear Res*. 1997 Jun;40(3):493-507. doi: 10.1044/jslhr.4003.493.
3. Breitenstein C, Grewe T, Flöel A, Ziegler W, Springer L, Martus P, Huber W, Willmes K, Ringelstein EB, Haeusler KG, Abel S, Glindemann R, Domahs F, Regenbrecht F, Schlenck KJ, Thomas M, Obrig H, de Langen E, Rucker R, Wigbers F, Rühmkorf C, Hempen I, List J, Baumgaertner A; FCET2EC study group. Intensive speech and language therapy in patients with chronic aphasia after stroke: a randomised, open-label, blinded-endpoint, controlled trial in a health-care setting. *Lancet*. 2017 Apr 15;389(10078):1528-1538. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30067-3. Epub 2017 Mar 1. Erratum in: *Lancet*. 2017 Apr 15;389(10078):1518.
4. Van Der Meulen I, Van De Sandt-Koenderman MW, Heijenbrok MH, Visch-Brink E, Ribbers GM. Melodic Intonation Therapy in Chronic Aphasia: Evidence from a Pilot Randomized Controlled Trial. *Front Hum Neurosci*. 2016 Nov 1;10:533. doi: 10.3389/fnhum.2016.00533.
5. Haro-Martínez AM, Lubrini G, Madero-Jarabo R, Díez-Tejedor E, Fuentes B. Melodic intonation therapy in post-stroke nonfluent aphasia: a randomized pilot trial. *Clin Rehabil*. 2019 Jan;33(1):44-53. doi: 10.1177/0269215518791004.
6. Szaflarski JP, Ball AL, Vannest J, Dietz AR, Allendorfer JB, Martin AN, Hart K, Lindsell CJ. Constraint-Induced Aphasia Therapy for Treatment of Chronic Post-Stroke Aphasia: A Randomized, Blinded, Controlled Pilot Trial. *Med Sci Monit*. 2015 Sep 24;21:2861-9. doi: 10.12659/MSM.894291.
7. DeDe G, Hoover E, Maas E. Two to Tango or the More the Merrier? A Randomized Controlled Trial of the Effects of Group Size in Aphasia Conversation Treatment on Standardized Tests. *J Speech Lang Hear Res*. 2019 May 21;62(5):1437-1451. doi: 10.1044/2019_JSLHR-L-18-0404.
8. Smania N, Aglioti SM, Girardi F, Tinazzi M, Fiaschi A, Cosentino A, Corato E. Rehabilitation of limb apraxia improves daily life activities in patients with stroke. *Neurology*. 2006 Dec 12;67(11):2050-2. doi: 10.1212/01.wnl.0000247279.63483.1f.
9. Hoover E, DeDe G, Maas E. A Randomized Controlled Trial of the Effects of Group Conversation Treatment on Monologic Discourse in Aphasia. *J Speech Lang Hear Res*. 2021 Dec 13;64(12):4861-4875. doi: 10.1044/2021_JSLHR-21-00023.

Appendice QC3

Appendice 3.1. Criteri di inclusione PICO

Quesito clinico	Nel paziente con afasia da ictus il trattamento con neuromodulazione non invasiva (Transcranial Direct Current Stimulation- tDCS o transcranial magnetic stimulation - TMS) in combinazione con il trattamento logopedico è più efficace rispetto al solo trattamento logopedico?
Popolazione	Adulti (≥18 anni) con afasia conseguente a ictus valutata attraverso batterie standardizzate
Intervento	Trattamento logopedico combinato con rTMS o tDCS (anche effettuata in momenti diversi)
Confronto	Trattamento logopedico (inclusa l'associazione con una stimolazione sham/placebo)
Esiti	<ul style="list-style-type: none">• Comunicazione funzionale;• Linguaggio recettivo: comprensione uditiva, comprensione della lettura;• Linguaggio espressivo: denominazione, scrittura, fluenza verbale, produzione narrativa e conversazione;• Tono dell'umore;• Qualità della vita
Disegno di studio	Revisioni sistematiche (RS) di studi controllati randomizzati a disegno parallelo o crossover (RCT); RCT pubblicati successivamente alla/e RS inclusa/e.
Sottogruppi	<ul style="list-style-type: none">• Persone con afasia progressiva primaria non-fluente• Persone con afasia progressiva primaria semantica• Persone con afasia progressiva primaria logopenica• Popolazione trattata con rTMS o con tDCS

Appendice 3.2. Strategia di ricerca.

Revisioni Sistematiche: 15 novembre 2022

Cochrane Library (issue 11, 2022)

- #1 MeSH descriptor: [Aphasia] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Language Disorders] this term only
- #3 MeSH descriptor: [Speech Disorders] this term only
- #4 MeSH descriptor: [Anomia] this term only
- #5 (aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic):ti,ab
- #6 (acquired near/5 (speech or language* or linguistic or communicat*) near/5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)):ti,ab
- #7 ((stroke or post-stroke or "Cerebrovascular accident" or CVA or hemorrhagic or ischemic) and ((speech or language* or linguistic or communicat*) near/5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)):ti,ab
- #8 {OR #1-#7}
- #9 MeSH descriptor: [Transcutaneous Electric Nerve Stimulation] explode all trees
- #10 MeSH descriptor: [Electric Stimulation] explode all trees
- #11 MeSH descriptor: [Electrodes] explode all trees
- #12 (transcranial NEAR/5 "direct current" NEAR/5 stimulation)
- #13 (transcranial NEAR/5 DC NEAR/5 stimulation)
- #14 (transcranial NEAR/5 electric* NEAR/5 stimulation)
- #15 (tDCS or A-tDCS or C-tDCS or S-tDCS or electrode* or anode or anodes or anodal or cathode or cathodes or cathodal):ti,ab
- #16 (transcranial NEXT magnetic NEXT stimulation)

#17 (neuromodulation OR (Non-Invasive NEXt Brain NEXt Stimulation) OR NIBS OR TMS OR rTMS OR (transcranial NEXt stimulation) OR (magnetic NEXt stimulation) OR (electric NEXt stimulation)):ti,ab
 #18 {OR #9-#17}
 #19 #8 AND #18
 #20 (pediatric or paediatric or infant or infants or child or children* or childhood or neonat* or juvenile* or toddler*):ti
 #21 ([mh ^child] or [mh ^"child, preschool"] or [mh ^"adult children"] or [mh ^adolescent] or [mh infant]) not [mh adult]
 #22 #20 or #21
 #23 #19 not #22 in Cochrane Reviews

Embase <1974 to 2022 November 14>

1 exp aphasia/ or dysphasia/
 2 language disability/ or speech disorder/
 3 (aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic).tw.
 4 (acquired adj5 (speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)):ti,ab.
 5 ((stroke or post-stroke or Cerebrovascular accident or CVA or hemorrhagic or ischemic) and ((speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)):ti,ab.
 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
 7 transcranial direct current stimulation/
 8 electrostimulation therapy/ or nerve stimulation/ or electrostimulation/
 9 electrode/
 10 (transcranial adj5 direct current adj5 stimulation).tw.
 11 (transcranial adj5 DC adj5 stimulation).tw.
 12 (transcranial adj5 electric\$ adj5 stimulation).tw.
 13 (neuromodulation or NonInvasive Brain Stimulation or NIBS or TMS or rTMS or tDCS or transcranial stimulation or magnetic stimulation or electric stimulation).tw.
 14 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13
 15 6 and 14
 16 (paediatric or paediatric or infant or infants or child or children\$ or childhood or neonate\$ or juvenile\$ or toddler\$).ti.
 17 (child/ or juvenile/ or exp infant/ or preschool child/ or school child/ or toddler/) not (adult/ or aged/ or middle aged/ or young adult/)
 18 16 or 17
 19 15 not 18
 20 "meta analysis (topic)"/ or meta analysis/
 21 "systematic review"/ or "systematic review (topic)"/
 22 (metaanaly\$ or metanaly\$ or (meta adj3 analy\$)).tw.
 23 (review\$ or overview\$).ti.
 24 (systematic\$ adj5 (review\$ or overview\$)).tw.
 25 ((quantitative\$ or qualitative\$) adj5 (review\$ or overview\$)).tw.
 26 ((studies or trial\$) adj2 (review\$ or overview\$)).tw.
 27 (integrat\$ adj3 (research or review\$ or literature)).tw.
 28 (pool\$ adj2 (analy\$ or data)).tw.
 29 (handsearch\$ or (hand adj3 search\$)).tw.
 30 (manual\$ adj3 search\$).tw.
 31 or/20-30
 32 animals/ not humans/
 33 31 not 32
 34 19 and 33

APA PsycInfo <1806 to November Week 1 2022>

- 1 exp aphasia/
- 2 language disorders/ or speech disorders/
- 3 (aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic).tw.
- 4 (acquired adj5 (speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)).ti,ab.
- 5 ((stroke or post-stroke or Cerebrovascular accident or CVA or hemorrhagic or ischemic) and ((speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*))).ti,ab.
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 electrical stimulation/
- 8 exp Electrodes/
- 9 (transcranial adj5 direct current adj5 stimulation).tw.
- 10 (transcranial adj5 DC adj5 stimulation).tw.
- 11 (transcranial adj5 electric\$ adj5 stimulation).tw.
- 12 (tDCS or A-tDCS or C-tDCS or S-tDCS or electrode\$ or anode or anodes or anodal or cathode or cathodes or cathodal).tw.
- 13 (neuromodulation or NonInvasive Brain Stimulation or NIBS or TMS or rTMS or tDCS or transcranial stimulation or magnetic stimulation or electric stimulation).ti,ab.
- 14 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13
- 15 6 and 14
- 16 (pediatric or paediatric or infant or infants or child or children\$ or childhood or neonat\$ or juvenile\$ or toddler\$).ti.
- 17 15 not 16
- 18 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
- 19 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
- 20 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.
- 21 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
- 22 (handsearch* or hand search*).ti,ab.
- 23 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
- 24 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
- 25 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
- 26 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or biomedical technology assessment*).mp,hw.
- 27 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
- 28 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
- 29 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
- 30 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
- 31 exp "Systematic Review"/
- 32 exp Meta Analysis/
- 33 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32
- 34 17 and 33

RCT: 15 novembre 2022

Cochrane Library (issue 11, 2022)

- #1 MeSH descriptor: [Aphasia] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Language Disorders] this term only
- #3 MeSH descriptor: [Speech Disorders] this term only

- #4 MeSH descriptor: [Anomia] this term only
- #5 (aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic):ti,ab
- #6 (acquired near/5 (speech or language* or linguistic or communicat*) near/5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)):ti,ab
- #7 ((stroke or post-stroke or "Cerebrovascular accident" or CVA or hemorrhagic or ischemic) and ((speech or language* or linguistic or communicat*) near/5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)):ti,ab
- #8 {OR #1-#7}
- #9 MeSH descriptor: [Transcutaneous Electric Nerve Stimulation] explode all trees
- #10 MeSH descriptor: [Electric Stimulation] explode all trees
- #11 MeSH descriptor: [Electrodes] explode all trees
- #12 (transcranial NEAR/5 "direct current" NEAR/5 stimulation)
- #13 (transcranial NEAR/5 DC NEAR/5 stimulation)
- #14 (transcranial NEAR/5 electric* NEAR/5 stimulation)
- #15 (tDCS or A-tDCS or C-tDCS or S-tDCS or electrode* or anode or anodes or anodal or cathode or cathodes or cathodal):ti,ab
- #16 (transcranial NEXT magnetic NEXT stimulation)
- #17 (neuromodulation OR (Non-Invasive NEXT Brain NEXT Stimulation) OR NIBS OR TMS OR rTMS OR (transcranial NEXT stimulation) OR (magnetic NEXT stimulation) OR (electric NEXT stimulation)):ti,ab
- #18 {OR #9-#17}
- #19 #8 AND #18
- #20 (pediatric or paediatric or infant or infants or child or children* or childhood or neonat* or juvenile* or toddler*):ti
- #21 ([mh ^child] or [mh ^"child, preschool"] or [mh ^"adult children"] or [mh ^adolescent] or [mh infant]) not [mh adult]
- #22 #20 or #21
- #23 #19 not #22 in Trials

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to November 14, 2022>

- 1 exp aphasia/
- 2 language disorders/ or speech disorders/ or anomia/
- 3 (aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic).tw.
- 4 (acquired adj5 (speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)):ti,ab.
- 5 ((stroke or post-stroke or Cerebrovascular accident or CVA or hemorrhagic or ischemic) and ((speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)):ti,ab.
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 Electric Stimulation Therapy/
- 8 Electric Stimulation/
- 9 Electrodes/
- 10 (transcranial adj5 direct current adj5 stimulation).tw.
- 11 (transcranial adj5 DC adj5 stimulation).tw.
- 12 (transcranial adj5 electric\$ adj5 stimulation).tw.
- 13 (tDCS or A-tDCS or C-tDCS or S-tDCS or electrode\$ or anode or anodes or anodal or cathode or cathodes or cathodal).tw.
- 14 transcranial magnetic stimulation.mp.
- 15 (neuromodulation or NonInvasive Brain Stimulation or NIBS or TMS or rTMS or tDCS or transcranial stimulation or magnetic stimulation or electric stimulation).ti,ab.
- 16 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15
- 17 6 and 16
- 18 (pediatric or paediatric or infant or infants or child or children\$ or childhood or neonat\$ or juvenile\$ or toddler\$).ti.
- 19 (child/ or child, preschool/ or adult children/ or adolescent/ or exp infant/) not exp adult/ (2090653)

- 20 18 or 19
- 21 17 not 20
- 22 randomized controlled trial.pt.
- 23 controlled clinical trial.pt.
- 24 random*.ab.
- 25 placebo.ab.
- 26 clinical trials as topic.sh.
- 27 random allocation.sh.
- 28 trial.ti.
- 29 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28
- 30 exp animals/ not humans.sh.
- 31 29 not 30
- 32 21 and 31

Embase <1974 to 2022 November 14>

- 1 exp aphasia/ or dysphasia/
- 2 language disability/ or speech disorder/
- 3 (aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic).tw.
- 4 (acquired adj5 (speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)).ti,ab.
- 5 ((stroke or post-stroke or Cerebrovascular accident or CVA or hemorrhagic or ischemic) and ((speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*))).ti,ab.
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 transcranial direct current stimulation/
- 8 electrostimulation therapy/ or nerve stimulation/ or electrostimulation/
- 9 electrode/
- 10 (transcranial adj5 direct current adj5 stimulation).tw.
- 11 (transcranial adj5 DC adj5 stimulation).tw.
- 12 (transcranial adj5 electric\$ adj5 stimulation).tw.
- 13 (neuromodulation or NonInvasive Brain Stimulation or NIBS or TMS or rTMS or tDCS or transcranial stimulation or magnetic stimulation or electric stimulation).tw.
- 14 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13
- 15 6 and 14
- 16 (paediatric or paediatric or infant or infants or child or children\$ or childhood or neonate\$ or juvenile\$ or toddler\$).ti.
- 17 (child/ or juvenile/ or exp infant/ or preschool child/ or school child/ or toddler/) not (adult/ or aged/ or middle aged/ or young adult/)
- 18 16 or 17
- 19 15 not 18
- 20 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/
- 21 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind\$3 or mask\$3)) or (random\$ adj (assign\$ or allocat\$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut\$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab.
- 22 20 or 21
- 23 19 and 22

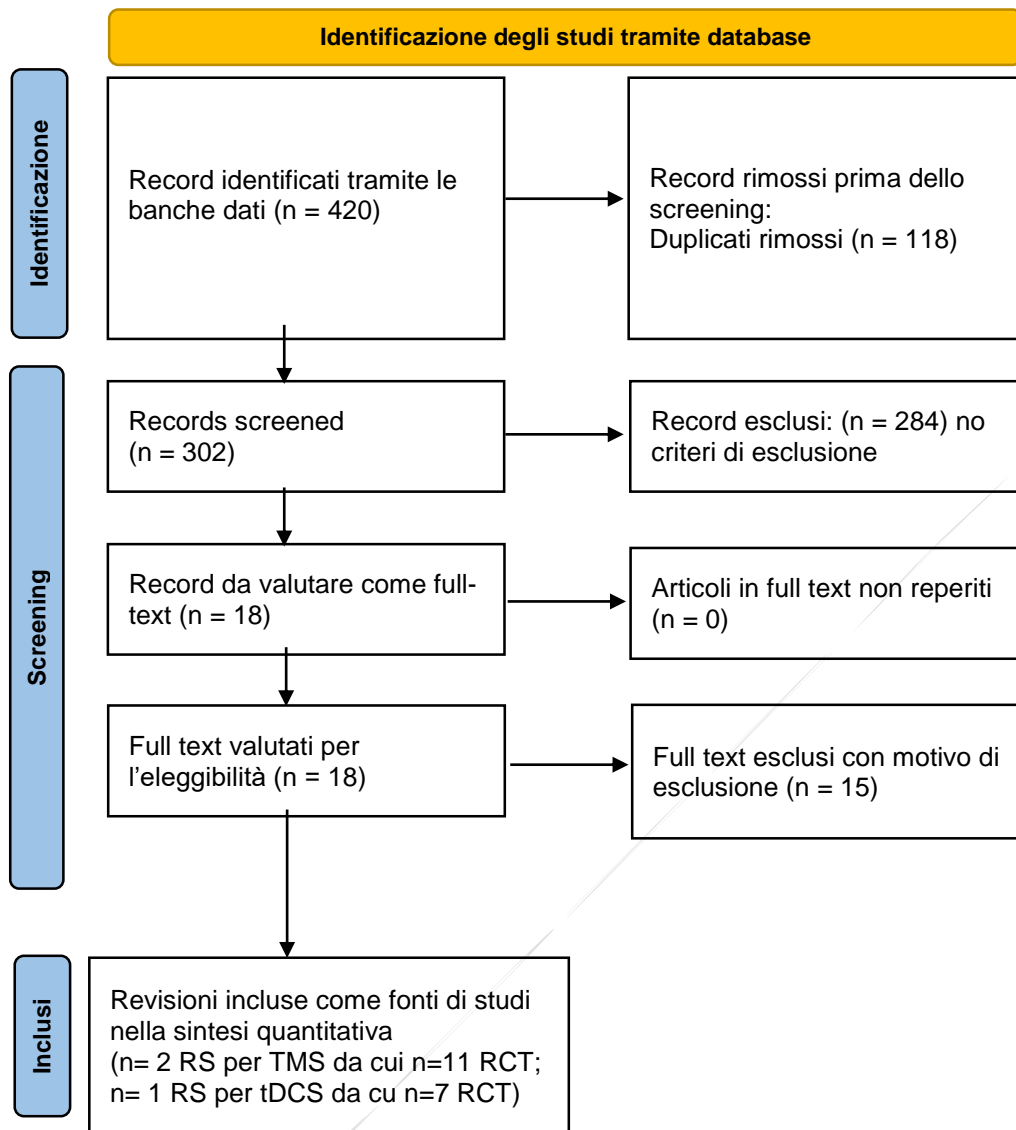
APA PsycInfo <1806 to November Week 1 2022>

- 1 exp aphasia/
- 2 language disorders/ or speech disorders/
- 3 (aphasi\$ or dysphasi\$ or anomia or anomic).tw.
- 4 (acquired adj5 (speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*)).ti,ab.

5 ((stroke or post-stroke or Cerebrovascular accident or CVA or hemorrhagic or ischemic) and ((speech or language* or linguistic or communicat*) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction or difficult*))).ti,ab.
6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
7 electrical stimulation/
8 exp Electrodes/
9 (transcranial adj5 direct current adj5 stimulation).tw.
10 (transcranial adj5 DC adj5 stimulation).tw.
11 (transcranial adj5 electric\$ adj5 stimulation).tw.
12 (tDCS or A-tDCS or C-tDCS or S-tDCS or electrode\$ or anode or anodes or anodal or cathode or cathodes or cathodal).tw.
13 (neuromodulation or NonInvasive Brain Stimulation or NIBS or TMS or rTMS or tDCS or transcranial stimulation or magnetic stimulation or electric stimulation).ti,ab.
14 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13
15 6 and 14
16 (pediatric or paediatric or infant or infants or child or children\$ or childhood or neonat\$ or juvenile\$ or toddler\$).ti.
17 15 not 16
18 exp Clinical Trials/
19 (random* or (clinical adj3 trial*) or (reserch adj3 design*) or (evaluat adj3 stud*) or (prospective* adj3 stud*)).tw.
20 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj3 (blind* or mask*)).tw.
21 18 or 19 or 20
22 17 and 21

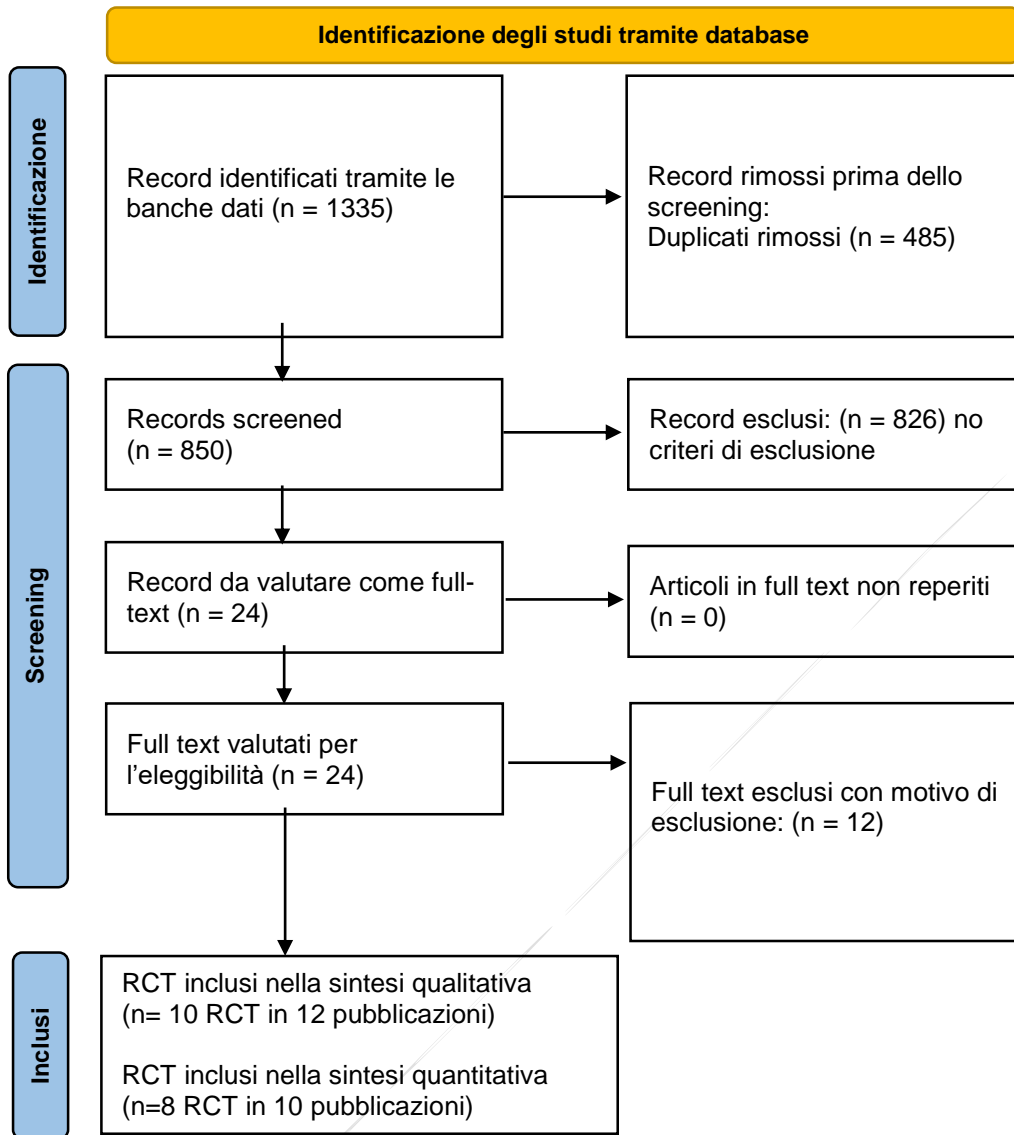
Appendice 3.3.

Figura 1. Processo di selezione degli studi - Revisioni Sistematiche



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Figura 2. Processo di selezione degli studi – Studi RCT pubblicati successivamente alle RS.



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Tabella 3: PICO 3. Studi esclusi con motivazione

Riferimento bibliografico	Motivazioni
Revisioni Sistematiche	
Berube S, Hillis AE. Advances and Innovations in Aphasia Treatment Trials. <i>Stroke</i> . 2019;50(10):2977-84.	Revisione narrativa non sistematica
Biou E, Cassoudehalle H, Cogné M, Sibon I, De Gabory I, Dehail P, Aupy J, Glize B. Transcranial direct current stimulation in post-stroke aphasia rehabilitation: A systematic review. <i>Ann Phys Rehabil Med</i> . 2019 Mar;62(2):104-121. doi: 10.1016/j.rehab.2019.01.003.	Revisione narrativa non sistematica
Bucur M, Papagno C. Are transcranial brain stimulation effects long-lasting in post-stroke aphasia? A comparative systematic review and meta-analysis on naming performance. <i>Neurosci Biobehav Rev</i> . 2019 Jul;102:264-289. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.019.	Tipo di esiti e dati non utilizzabili
Cappon D, Jahanshahi M, Bisiacchi P. Value and Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation in the Cognitive Rehabilitation: A Critical Review Since 2000. <i>Front Neurosci</i> . 2016 Apr 18;10:157. doi: 10.3389/fnins.2016.00157.	Revisioni più recenti incluse e no dati per gli esiti
Cheng W, Li Y, Cheng B, Chen Y, Cui L, Chen X, et al. Effects of transcranial direct current stimulation over the right hemisphere on naming ability in patients with poststroke aphasia: A meta-analysis. <i>J Neurolinguistics</i> . 2021;58:100986.	Studi già inclusi in RS selezionata e alcuni studi inclusi che non rientrano nei criteri di inclusione
Ding X, Zhang S, Huang W, Zhang S, Zhang L, Hu J, Li J, Ge Q, Wang Y, Ye X, Zhang J. Comparative efficacy of non-invasive brain stimulation for post-stroke aphasia: A network meta-analysis and meta-regression of moderators. <i>Neurosci Biobehav Rev</i> . 2022 Sep;140:104804. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104804.	RS con network-metanalisi ma no dati per confronti pairwise
Dionísio A, Duarte IC, Patrício M, Castelo-Branco M. Transcranial Magnetic Stimulation as an Intervention Tool to Recover from Language, Swallowing and Attentional Deficits after Stroke: A Systematic Review. <i>Cerebrovasc Dis</i> . 2018;46(3-4):178-185. doi: 10.1159/000494213.	Revisione narrativa non sistematica e no dati utilizzabili
Elsner B, Kugler J, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia after stroke: a systematic review with network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Neuroeng Rehabil</i> . 2020 Jul 8;17(1):88. doi: 10.1186/s12984-020-00708-z.	RS con network-metanalisi ma no dati per confronti pairwise
Fisicaro F, Lanza G, Grasso AA, Pennisi G, Bella R, Paulus W, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation: review of the	Revisione narrativa non sistematica e no dati utilizzabili

current evidence and pitfalls. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1756286419878317.	
Gadenz CD, Moreira Tde C, Capobianco DM, Cassol M. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Rehabilitation of Communication and Deglutition Disorders: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Folia Phoniatr Logop. 2015;67(2):97-105. doi: 10.1159/000439128.	Revisione narrativa e revisioni sistematiche più recenti incluse
Gholami M, Pourbaghi N, Taghvatalab S. A meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on aphasia rehabilitation in stroke patients. Neurology Asia. 2021;26(3):491-500.	Include nella meta-analisi studi con diversi disegni di studio
Li T, Zeng X, Lin L, Xian T, Chen Z. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation with different frequencies on post-stroke aphasia: A PRISMA-compliant meta-analysis. Medicine. 2020;99(24):e20439.	Tipo di esiti e dati non utilizzabili
Otal B, Olma M, Grittner U, Floel A, Wellwood I. Inhibitory non-invasive brain stimulation to homologous language regions may be a useful adjunct to speech and language therapy in post-stroke aphasia. An exploratory meta-analysis. Inter J Stroke. 2015;10(SUPPL. 2):111.	Include RS più recenti che includono gli stessi studi
Ren C-L, Zhang G-F, Xia N, Jin C-H, Zhang X-H, Hao J-F, et al. Effect of low-frequency rTMS on aphasia in stroke patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. PloS one. 2014;9(7):e102557.	Include RS più recenti che includono gli stessi studi
Starosta M, Cichon N, Saluk-Bijak J, Miller E. Benefits from Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Post-Stroke Rehabilitation. J Clin Med. 2022;11(8).	Revisione narrativa non sistematica e no dati utilizzabili
RCT	Motivazioni
Branscheidt M, Hoppe J, Zwitterlood P, Liuzzi G. tDCS over the motor cortex improves lexical retrieval of action words in poststroke aphasia. Journal of neurophysiology. 2018;119(2):621-30.	Tipo di esiti non inclusi e dati non utilizzabili
Duncan E, Nakkawita S. Clinical feasibility of combining transcranial direct current stimulation with standard aphasia therapy. Ann Indian Acad Neurol. 2020;23(8):S102-S8.	Tipo di esiti non inclusi e dati non utilizzabili
Fahmy EM, Elshebawy HM. Effect of High Frequency Transcranial Magnetic Stimulation on Recovery of Chronic Post-Stroke Aphasia. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2021 Aug;30(8):105855. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105855	Tipo di disegno di studio non compreso nei criteri di inclusione
Fiori V, Nitsche MA, Cucuzza G, Caltagirone C, Marangolo P. High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Improves Verb Recovery in	Tipo di disegno di studio e confronto non compresi nei criteri di inclusione

Aphasic Patients Depending on Current Intensity. <i>Neuroscience</i> . 2019;406:159-66.	
Fridriksson J, Basilakos A, Stark BC, Rorden C, Elm J, Gottfried M, et al. Transcranial direct current stimulation to treat aphasia: longitudinal analysis of a randomized controlled trial. <i>Brain stimulation</i> . 2019;12(1):190-1.	Dati non utilizzabili
Guillouët E, Cogné M, Saverot E, Roche N, Pradat-Diehl P, Weill-Chounlamounry A, et al. Impact of Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Speech-language Therapy on Spontaneous Speech in Aphasia: a Randomized Controlled Double-blind Study. <i>Journal of the International Neuropsychological Society : JINS</i> . 2020;26(1):7-18.	Tipo di esiti non inclusi e dati non utilizzabili
Pisano F, Manfredini A, Castellano A, Caltagirone C, Marangolo P. Does Executive Function Training Impact on Communication? A Randomized Controlled tDCS Study on Post-Stroke Aphasia. <i>Brain sciences</i> . 2022;12(9).	Tipo di intervento e confronto non compresi nei criteri di inclusione
Schnakers C, Zheng ZS, Millan H, Lee S, Howard M, Rosario E. Transcranial direct current stimulation in post-stroke chronic aphasia: a double blind randomized controlled study. <i>Stroke</i> . 2021;52(SUPPL 1).	Conference abstract
Spielmann K, van de Sandt-Koenderman WM, Heijnenbrok-Kal MH, Ribbers GM. Comparison of two configurations of transcranial direct current stimulation for aphasia treatment. <i>Journal of rehabilitation medicine</i> . 2018;50(6):527-33.	Tipo di confronto non compreso nei criteri di inclusione
Vila-Nova C, Lucena PH, Lucena R, Armani-Franceschi G, Campbell FQ. Effect of Anodal tDCS on Articulatory Accuracy, Word Production, and Syllable Repetition in Subjects with Aphasia: a Crossover, Double-Blinded, Sham-Controlled Trial. <i>Neurology and therapy</i> . 2019.	Tipo di intervento e confronto non compresi nei criteri di inclusione
Wang J, Wu D, Cheng Y, Song W, Yuan Y, Zhang X, et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Apraxia of Speech and Cortical Activation in Patients With Stroke: a Randomized Sham-Controlled Study. <i>Am J Speech Lang Pathol</i> 2019;28(4):1625-37.	Tipo di esiti non compresi nei criteri di inclusione
Yoon TH, Han SJ, Yoon TS, Kim JS, Yi TI. Therapeutic effect of repetitive magnetic stimulation combined with speech and language therapy in post-stroke non-fluent aphasia. <i>NeuroRehabilitation</i> . 2015;36(1):107-14. doi: 10.3233/NRE-141198.	Tipo di disegno di studio non compreso nei criteri di inclusione

Appendice 3.4. Sintesi delle caratteristiche degli studi inclusi

Sintesi delle caratteristiche delle revisioni incluse come fonte di studi

INTERVENTO: tDCS + trattamento logopedico vs sham + trattamento logopedico (o solo trattamento logopedico)					
Studio	Fonte di studi e data di aggiornamento	Popolazione in studio	Esiti considerati	Setting	Numero studi inclusi nella RS (N partecipanti)
Elsner 2019 ¹ RS Cochrane	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) MEDLINE Ovid Embase Ovid CINAHL EBSCO AMED OVID Science Citation Index Linguistics and Language Behavior Abstracts (LLBA) Inspec Compendex Physiotherapy Evidence Database (PEDro) PsycBITE speechBITE Rehabdata WHO International Clinical Trials Registry Platform Stroke Trials Registry ClinicalTrials.gov Data della ricerca: giugno 2018	Persone di entrambi i sessi, di età pari o superiore a 18 anni, con afasia di qualsiasi tipo e che avevano subito un ictus secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).	<u>Comunicazione funzionale;</u> <u>Linguaggio espressivo</u> (denominazione di nomi e verbi) misurato con batterie linguistiche, dropout ed eventi avversi	Sanitario e comunità	21 RCT (421) (dal 2008- 2018)

Studi estratti dalla RS di Elsner 2019

Table 1. Participant characteristics

Study ID	Experimental: age, mean (SD)	Control: age, mean (SD)	Experimental: time post-stroke	Control: time post-stroke	Experimental: sex	Control: sex	Experimental: affected hemisphere	Control: affected hemisphere	Experimental: education, mean (SD)	Control: education, mean (SD)	Right-handedness
Kang 2011	62 (9) years		52 (69) months		8 men; 2 women		10 (100%) left		12 (5) years		10 (100%)
Monti 2008a	60 (12) years		47 (23) months		4 men; 5 women		7 (88%) left, 1 (22%) both		11 (5) years		8 (100%)
Meinzer 2016	59 (13) years	61 (12) years	54 (22) months	37 (26) months	7 men; 6 women	11 men; 2 women	13 (100%) left	13 (100%) left	10 (2) years	13 (2) years	26 (100%)
Polanowska 2013	58 (10) years	61 (12) years	56 (45) days	64 (43) days	11 men; 7 women	13 men; 6 women	18 (100%)	19 (100%)	15 (4) years	14 (3) years	37 (100%)

Spielmann 2016	58 (10) years	60 (10) years	1.4 (0.5) months	1.6 months (0.7)	18 men; 8 women	22 men; 10 women	Not stated		12 (2) years	13 (3) years	Mean EHI (SD) for experimental group 0.99 (0.05) and 0.97 (0.08) for control group
Turkeltaub 2017	60 (10) years	60 (9) years	Not stated		16 men; 8 women	5 men; 9 women	24 (100%) left	14 (100%) left	Not stated		Not stated
You 2011	68 (11) years	63 (10) years	26 (6) days	25 (9) days	7 men; 7 women	5 men; 2 women	14 (100%) left	7 (100%) left	11 (3) years	11 (4) years	33 (100%)

Table 2. Demographics of studies including dropouts and adverse events

Study ID	Aphasia severity, mean (SD)	Type of stimulation (polarity)	Electrode position and size	Treatment intensity	Base-treatment	Dropouts	Reasons for dropouts and adverse	Reasons for dropouts and adverse	Adverse events	Source of information	
Kang 2011	WAB-AQ: 39.5 (8.2)	C-tDCS	25 cm ² sponge electrode over the right Broca's homologue area (unaffected hemisphere)	2 mA for 20 minutes	Base-treatment + C-tDCS and S-tDCS for 5 days once a day with 1 week intersession interval	Computerised anomia training (picture naming)	0	NA	NA	Not stated	Published
		S-tDCS		1 mA for 1 minute							
Monti 2008a	Accuracy in picture naming (0 to 20)	A-tDCS	35 cm ² electrodes over the left F-T areas (Broca's area, affected hemisphere)	2 mA for 10 minutes	Base-treatment + A-tDCS, C-tDCS and S-tDCS once	Computerised anomia training	0	NA	NA	None	NA
Meinzer 2016	Mean AAT naming performance at baseline (SD): 43% (21%)	A-tDCS	35 cm ² sponge electrode over the left M1	1 mA for 20 minutes	Base treatment + A-tDCS or S-tDCS at the beginning of each session	Computer-assisted naming treatment with the 'vanishing cues' approach (2 times for 90 minutes a day, 4 days per week for 2 weeks)	4 dropouts (2 in experimental and 2 in control group) during follow-up	n = 1 stroke of partner, n = 1 unavailable due to personal reasons	n = 1 moved abroad, n = 1 extended medical treatment abroad	None	Published
		S-tDCS		1 mA for 30 seconds							
		C-tDCS		2 mA for 10 minutes							
	points with a higher value reflecting higher accuracy): 12.2 (4.8)	S-tDCS		2 mA for 10 seconds		(picture naming)					
Polanowska 2013	Median severity on the ASRS: 2	A-tDCS	35 cm ² electrodes over the left F-T areas (Broca's area, affected hemisphere)	1 mA for 10 minutes	Base-treatment + A-tDCS and S-tDCS in 15 consecutive sessions (5 times a week for 3 weeks)	Computerised anomia training (picture naming)	2	NA	2 participants dropped out due to recurrent stroke	No serious side effects, such as seizure	Published
		S-tDCS		10 minutes							

Spielmann 2016	Mean aphasia severity according to Shortened token test (SD) 18.8 (7.9)	A-tDCS	35 cm ² anode over the left IFG (F5) and the cathode over the contralateral orbit	1 mA for the first 20 minutes of base treatment	Base treatment + either A-tDCS or S-tDCS	Each group received word-finding therapy for 45 minutes per day on 5 consecutive sessions (225 minutes per week)	Experimental group: n = 1 during intervention and n = 3 during follow-up period; Control group: n = 1 during intervention and n = 1 during follow-up period	n = 3 due to motivational reasons, n = 1 could not be reached	n = 1 underwent brain surgery, n = 1 due to motivational reasons	None	Published
	Mean aphasia severity according to Shortened token test (SD) 19.1 (9.0)	S-tDCS		1 mA for the first 30 seconds of base treatment							
Turkeltaub 2017	PNT score 31 (18)	Dual-tDCS	The anode was placed over the left temple and cathode on the right (electrode size not described)	Dosage not described	Base treatment + either Dual-tDCS or S-tDCS	60 minutes of speech and language treatment 5 days a week for 1 week	None	NA	NA	None	Unpublished only
	PNT score 32 (24)	S-tDCS									
You 2011	K-WAB AQ: 22.8 (13.2)	A-tDCS	35 cm ² saline-soaked sponge electrodes either over the left supratemporal gyrus (affected hemisphere, for anodal and sham) or over the right supratemporal gyrus (unaffected hemisphere, cathodal)	2 mA for 30 minutes	Base treatment + 10 consecutive sessions of either A-tDCS, C-tDCS or S-tDCS 5 times a week for 2 weeks	Conventional speech and language therapy	12 out of 33 (36%)	Not stated group-wise. Reasons were: (1) early discharge of 7 participants (2) 3 participants refused therapy due to uncomfortable sensations and (3) 2 participants were unable to receive therapy due to their sleep habits	None	Published information	
		C-tDCS		2 mA for 30 minutes							
		S-tDCS		2 mA for 60 seconds							

INTERVENTO: TMS + trattamento logopedico vs sham + trattamento logopedico (o solo trattamento logopedico)						
Studio	Fonte di studi e data di aggiornamento	Popolazione in studio	Esiti considerati	Setting	Numero studi inclusi nella RS (N partecipanti)	
Zhang 2021 ² RS	PubMed, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Technology Periodical Database (VIP), WanFang Data, and China Biology Medicine (CBM)	Persone con afasia post-ictus di età compresa tra i 18 e i 75 anni	Gravità dell'afasia, <u>denominazione</u> , <u>ripetizione</u> , <u>comprensione</u> , <u>linguaggio spontaneo</u> , quoziente di afasia, altri risultati correlati ed eventi avversi.	Sanitario e comunità	28 RCT (1287) (dal 2011 al 2020)	

	Data della ricerca: gennaio 2021				
Yao 2020 ³ RS	PubMed, Cochrane Library, Embase, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, Ovid Medline, PsycINFO, Web of Science, Science Direct, WanFang, China National Knowledge Infrastructure, e VIP Data della ricerca: 20 febbraio 2019	Pazienti adulti con afasia post-ictus di diverse tipologie acute e cronica	Primari: <u>denominazione</u> , <u>comprensione</u> e ripetizione. Secondari: <u>comunicazione</u> <u>funzionale</u> e eventi avversi	NR	18 RCT (536) (dal 2009 al 2018)

Studi estratti dalla RS di Zhang 2021

Table 1. Characteristics of included studies.

Author and Year of publication	Sample size (E/C)	Aphasia type	First language	Mean age (years)	Mean time Post-stroke	rTMS protocol	Site of stimulation	Treatment course	Control group	Outcome measurement	Follow-up
Seniow et al. ²¹	20/20	Various	Polish	60.7(11.2)	36.7(26.46) Days	15 sessions of 30min 1Hz, 90% rMT, 1800 pulses	right pars triangularis	5 sessions/w 3 weeks	s rTMS+ CR	BDAE	15 weeks
Rubi-Fessen et al. ²²	15/15	Various	German	68.7(7.35)	45.1(21.48) Days	10 sessions of 20min 1Hz, 90% rMT	right pars triangularis	5 sessions/w 2 weeks	s rTMS+ CR	AAT	NR
Chih-Pin et al. ⁴¹	15/15	Non-fluent	Chinese	60.85(12.36)	16.45(6.75) Months	10 sessions of 1 Hz 90% rMT	right pars triangularis	once per day	s rTMS+ CR	CCAT NT	3 months
Ren et al. ²⁷	13/15	Global	Chinese	63.1(14.08)	56.3(23.4) Days	15 sessions of 20min 1 Hz, 80% rMT, 1200 pulses	right pars triangularis	5 sessions/w 3 weeks	s rTMS+ CR	WAB	NR
Hu et al. ²⁸	10/10	Non-fluent	Chinese	48.6(11.19)	7.0(2.45) Months	10 sessions of 10min 10Hz, 90% rMT 600 pulses	right pars triangularis	once per day	s rTMS+ CR	WAB	2 months
Tsai et al. ²⁴	33/23	Various	Chinese	62.5(13.01)	18 Months	10 sessions of 10min 1 Hz, 90% rMT 600 pulses	right pars triangularis	once per day	s rTMS+ CR	CCAT NT	3 months
Haghighi et al. ²⁰	6/6	Subacute	Farsi	50	1 Months	10 sessions of 20min 1 Hz, and 10Hz, 100% rMT	right pars triangularis	5 sessions/w 2 weeks	s rTMS+ CR	WAB	NR
Waldowski et al. ⁴⁶	13/13	Various	Polish	61.2(10.8)	38.7(28.0) Days	15 sessions of 30min 1 Hz, 90% rMT	right pars triangularis	5 sessions/w 3 weeks	s rTMS+ CR	CPNT	15 weeks

Studi estratti dalla RS di Yao 2020

Table 1. Main characteristics of included studies.

Study	Native speaker	n (E/C)	Aphasia type	Acute / chronic post-stroke aphasia	Lesion location	Mean size of the lesion (mm ²)	Mean age, years	Mean time since stroke onset	Intervention		Outcome measurement
									E	C	
Thiel et al. (2013)			PTTr	1 Hz	90%	NR		20 min per day		10 days (10 sessions)	Stimulating vertex
Weiduschat et al. (2011)			PTTr	1 Hz	90%	NR		20 min		2 weeks	Stimulating vertex
Heiss et al. (2013)			PTTr	1 Hz	90%	NR		20 min		NR	Stimulating vertex

Bibliografia

1. Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia in adults with aphasia after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 May 21;5(5):CD009760. doi: 10.1002/14651858.CD009760.pub4.
2. Zhang J, Zhong D, Xiao X, Yuan L, Li Y, Zheng Y, Li J, Liu T, Jin R. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on aphasia in stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Clinical rehabilitation.* 2021;35(8):1103–1116. <https://doi.org/10.1177/0269215521999554>
3. Yao L, Zhao H, Shen C, Liu F, Qiu L, Fu L. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Poststroke Aphasia: Systematic Review and Meta-Analysis of Its Effect Upon Communication. *J Speech Lang Hear Res.* 2020;63(11):3801-15.



Sintesi delle caratteristiche degli studi RCT inclusi dopo la data di pubblicazione delle revisioni

Studio, Paese	Intervento/Controllo (n randomizzati)	Tipo intervento (Intensità e n° sessioni)	follow up	Setting	Partecipanti	età media (SD)/range /mediana [IQR]; maschi (%)
Bai 2022 ¹ Cina	TMS + trattamento logopedico n= 30 Sham-TMS + trattamento logopedico n=30	<p>rTMS: emisfero non dominante del paziente (emisfero destro) nella parte posteriore del giro frontale inferiore come sito di stimolazione, frequenza: 1 Hz, 10 impulsi, l'intervallo di sequenza: 2 sec, 100 sequenze al giorno, trattamento per 5 giorni alla settimana per 4 settimane.</p> <p>S-rTMS: I parametri dello stimolo del gruppo di stimolazione sham erano gli stessi del gruppo di trattamento, ma la stimolazione era perpendicolare alla superficie del cranio.</p> <p>Terapia logopedica: training logopedico convenzionale condotto dai logopedisti con il metodo di formazione Schuell, il metodo di rimozione dei blocchi, il metodo di de-inibizione, il metodo di formazione del programma e altri metodi. Ogni training dura circa 30 minuti.</p>	post-trattamento (4 settimane)	inpatient (Dipartimento di Medicina Riabilitativa dell'Ospedale Affiliato dell'Università di Qingdao)	Pazienti con afasia non-fluente post-ictus, TAC o risonanza magnetica confermano il primo ictus nell'emisfero sinistro (emisfero dominante); (2) Destrimani, funzione linguistica normale prima dell'insorgenza; onset da 2 settimane a 6 mesi	<p>Età Totale: 61.69 anni</p> <p>rTMS: 63,47 (7,81) anni</p> <p>S-rTMS: 59,91 (8,58) anni</p> <p>maschi(%)</p> <p>Totale: 51,7%</p> <p>rTMS: 56,7%</p> <p>S-rTMS: 46,7%</p>

Cherney 2021 ² Stati Uniti	<p>tDCS anodico + trattamento logopedico (A-tDCS+SLT) n= 4</p> <p>tDCS catodico + trattamento logopedico (C-tDCS+SLT) n= 4</p> <p>Sham tDCS + trattamento logopedico (S-tDCS+SLT)n= 4</p>	<p>90 minuti in 5 giorni/settimana per 6 settimane, per un totale di 30 sessioni. In tutti i bracci di studio, 1 mA di tDCS attiva (anodica o catodica) o sham applicata all'emisfero sinistro lesionato durante i primi 13 minuti della sessione di trattamento logopedico di 90 minuti.</p> <p>Trattamento logopedico: due protocolli di esercitazioni di comprensione uditiva e di lettura di frasi e brevi testi, produzione di linguaggio funzionale somministrati via computer con un "terapeuta virtuale. Durata sessione: 90 minuti. (1) due intervalli sequenziali di 15 minuti di lettura orale per il linguaggio nell'afasia (ORLA). I primi 15 minuti di ORLA sono stati sempre abbinati alla tDCS. Dopo 5 minuti di riposo (2) 30 minuti di AphasiaScripts lettura ad alta voce di frasi, ma all'interno di conversazioni successivamente 30 minuti di ORLA</p>	<p>post-trattamento</p> <p>follow-up: 6 settimane</p>	centro di riabilitazione urbana	Diagnosi di afasia non fluente conseguente a un ictus unilaterale dell'emisfero sinistro più di sei mesi prima della partecipazione ed confermato da una TAC o da una risonanza magnetica; dominanza della mano destra	<p>Età Totale: 56,7 (7,1) anni</p> <p>A-tDCS: 49,9 (4,7) anni</p> <p>C-tDCS: 59,7 (3,6) anni</p> <p>S-tDCS: 60,6 (7,6) anni</p> <p>Maschi (%) Totale: 66,7%</p> <p>A-tDCS: 75%</p> <p>C-tDCS: 50%</p> <p>S-tDCS: 75%</p>
Chou 2022 ³ Taiwan	<p>iTBS-TMS + Constraint Induced Therapy n=32 (29 analizzati)</p> <p>LF-TMS + Constraint Induced</p>	<p>Tutti i partecipanti: 10 sessioni quotidiane per 2 settimane e continuano trattamento logopedico convenzionale</p> <p>iTBS: 3 impulsi di burst a 50 Hz ripetuti a 5 Hz (2 s on e 8 s off) per</p>	<p>post-trattamento (2 settimane)</p>	inpatient/outpatient (clinica di riabilitazione di un centro medico)	Diagnosi di afasia secondaria a un ictus ischemico o emorragico dell'emisfero sinistro di prima insorgenza, confermata dalla TC o dalla RM; ictus almeno 3 mesi prima	<p>Età Totale: 60,5 (13,6) anni</p> <p>iTBS: 62,7 (12,7) anni</p>

	<p>Therapy n=32 (27 analizzati)</p> <p>Sham-TMS + Constraint Induced Therapy n=32 (29 analizzati)</p>	<p>un totale di 190 secondi sulla pars triangularis posteriore bilaterale (PTr), area di Brodmann 45</p> <p>LF-TMS: 1 Hz per 20 minuti sulla pars triangularis posteriore bilaterale (PTr), area di Brodmann 45</p> <p>Sham: bobina placebo con una potenza magnetica inferiore al 5% e un clic udibile alla scarica.</p> <p>Constraint-induced therapy: 1 ora 2 volte/settimana, approccio use-dependent</p>		<p>terziario o reparto per ictus)</p>		<p>LF-TMS: 56,9 (13,2) anni</p> <p>Sham: 61,6 (14,7) anni</p> <p>Maschi (%) Totale: 64%</p> <p>iTBS: 52%</p> <p>LF-TMS: 70%</p> <p>Sham: 69%</p>
<p>Feil 2019⁴</p> <p>Svizzera</p>	<p>tDCS biemisferica (anodale/catodica) + trattamento logopedico n=6;</p> <p>sham-tDCS + trattamento logopedico n=6</p>	<p>tDCS: Stimolazione giro frontale inferiore. Intensità: 2 mA per 20 minuti per 10 sessioni. Sham: come stimolazione ma spegnendo lo stimolatore dopo che i pazienti avevano avvertito la sensazione iniziale di formicolio per 8 s.</p> <p>Terapia logopedica: terapia personalizzata logopedica di 30-45 minuti due volte al giorno (5 giorni alla settimana) durante le 2 settimane di applicazione della tDCS da parte di un logopedista certificato.</p>	<p>3 giorni post-trattamento</p> <p>4 settimane e post-trattamento (6 settimane)</p>	<p>centro di neuroriabilitazione (inpatient)</p>	<p>Pazienti da almeno 4 settimane fino a 3 mesi dopo un primo ictus emisferico sinistro sintomatico che ha provocato afasia non fluente di gravità intermedia. Sono stati inclusi solo i pazienti con anomia come sindrome principale e con comprensione leggermente compromessa.</p>	<p>Età Totale: 63,25 (12,5) anni</p> <p>tDCS: 59,17 (11,6) anni</p> <p>Sham: 67,3 (13) anni</p> <p>Maschi (%) Totale: 83,3%</p> <p>tDCS: 66,7%</p> <p>Sham: 100%</p>

Matar 2022 ⁵ Regno Unito	tDCS + VNeST n=3 Sham + VNeST n=3	<p>tDCS: stimolazione: l'anodo è stato posizionato sul giro frontale inferiore sinistro e il catodo sulla cresta sovraorbitale controlaterale. Intensità: corrente costante di 2 mA per 20 minuti dall'inizio di ogni sessione.</p> <p>Sham: il posizionamento degli elettrodi è stato identico, ma la tDCS è stata spenta dopo 30 secondi.</p> <p>Trattamento logopedico: 45 minuti di VNeST per l'afasia 1 volta/settimana per 6 settimane. Il VNeST è un trattamento semantico teorico che mira a migliorare il recupero delle parole in diversi contesti linguistici, compreso il discorso.</p>	post-trattamento	inpatient (residenti in comunità)	Pazienti con afasia cronica post-ictus: (a) afasia lieve-moderata causata da un singolo ictus, identificata utilizzando il Language Screening Test (32, 33 (punteggi di 0-5/15 = grave, 6-10/15 = moderato, 11-14/15 = lieve); (b) ≥ 6 mesi dopo l'esordio (c) ≥18 anni; (d) inglese come lingua principale; (e) mano destra prima dell'ictus; (f) normale acuità visiva assistita o non assistita.	Età: 71,7 anni Maschi (%): 33,4%
Pisano 2021 ⁶ Italia	tDCS + trattamento logopedico (fase 2 sham) n= 7 Sham-tDCS + trattamento logopedico (fase 2 tDCS) n= 7	<p>Durata: 10 giorni in 2 settimane</p> <p>tDCS: 20 minuti di corrente continua da 2 mA con l'anodo posizionato sulla corteccia temporo-parietale ipsilesionale e il catodo sulla corteccia temporo-parietale controlaterale</p> <p>Sham: sono state utilizzate le stesse posizioni degli elettrodi. La corrente è stata portata a 2 mA e diminuita lentamente nell'arco di 30</p>	post-trattamento (10 giorni) 1 settimana dopo la fine del trattamento	inpatient (IRCCS Santa Lucia)	Afasici cronici post-stroke non fluenti di madrelingua italiana, un singolo ictus emisferico sinistro almeno 6 mesi prima, destrimani	Età: 59,5(4,4) anni Maschi (%): 50%

		sec. Trattamento linguistico: Per ogni condizione, durante ogni sessione, è stato presentato un elenco di stimoli uno alla volta e per ogni stimolo il trattamento si basava su tre diversi passaggi che avrebbero progressivamente facilitato il paziente nella corretta scrittura.				
		Trattamento linguistico: Per ogni condizione, durante ogni sessione, è stato presentato un elenco di stimoli uno alla volta e per ogni stimolo il trattamento si basava su tre diversi passaggi che avrebbero progressivamente facilitato il paziente nella corretta scrittura.				
Sebastian n 2020 ⁷ USA	Fase 1. Anodo tDCS n=6; Catodo tDCS n=5 Anodo Sham n=6; Catodo Sham n=7 + trattamento computerizzato afasia Fase 2 cross Anodo Sham n=5; Catodo Sham n=5 Anodo tDCS n=5; Catodo tDCS n=6 + trattamento computerizzato afasia	2 fasi di intervento di 15 sessioni di trattamento (3-5 sessioni a settimana) con tDCS e terapia computerizzata dell'afasia e sham e terapia computerizzata dell'afasia. Ogni fase di intervento è stata separata da un periodo di washout di 2 mesi. Nella seconda fase i pazienti sottoposti a tDCS (anodo o catodo) durante la prima fase erano sottoposti a Sham e viceversa. tDCS:20 minuti di stimolazione della corteccia cerebellare destra a corrente costante di 2 mA di tDCS anodica o catodica.	post-trattamento follow-up a 2 mesi	NA	Pazienti con afasia cronica. Ictus dell'emisfero sinistro; più di 6 mesi dopo l'ictus; precedentemente destrimani; afasia confermata dalla versione breve del Boston Diagnostic Aphasia Examination.	Età: 62,5 (10,8) anni Maschi (%): 83,3%

		Trattamento afasia: compito computerizzato che prevedeva l'abbinamento di immagini raffiguranti oggetti comuni con parole ascoltate e viste.				
Zhao 2021 ⁸ Cina	anodo tDCS + trattamento logopedico (A-tDCS) n=8 Sham-tDCS + trattamento logopedico (S-tDCS) n=10	A-tDCS: 2 mA per 20 min applicata al giro frontale inferiore sinistro (area di Broca) S-tDCS corrente inizialmente 2 mA ma è diminuita automaticamente a 0 mA dopo 30 sec. Trattamento logopedico: 30 minuti 5 sessioni/settimana per 4 settimane, trattamento diverso a seconda dei pazienti. Per esempio, alcuni pazienti hanno bisogno di migliorare la capacità di nominare le immagini; il terapeuta dedicherà quindi più tempo a schede di denominazione.	post-trattamento	outpatient (Centro di ricerca sulla riabilitazione)	Pazienti con afasia post-ictus non fluente. 1) destrimani; 2) età compresa tra 18 e 70 anni, senza limitazioni di sesso; 3) madrelingua cinese; 4) durata della malattia compresa tra un mese e 12 mesi; 5) nessuna agopuntura eseguita durante lo studio allo scopo di migliorare la funzione vocale; 6) se i pazienti continuavano ad assumere farmaci per migliorare la funzione cognitiva durante il periodo di studio, l'uso e il dosaggio dovevano rimanere invariati; 7) punteggio Western Aphasia Battery (WAB) Aphasia Quotient (AQ) < 93,8 e punteggio di fluenza ≤ 5. Quotient (AQ) < 93,8 e punteggio di fluenza ≤ 5.	Età: Totale: 56,2 anni A-tDCS: 58 (8,7) anni S-tDCS: 54,4 (9,4) anni Maschi (%): Totale: 11% A-tDCS: 25% S-tDCS: 0%
Zumbansen 2020 NORTH STAR trial ⁹	rTMS + trattamento logopedico n=20 C-tDCS + trattamento logopedico n=24	rTMS: emisfero destro non affetto (pars triangularis del giro frontale inferiore) Intensità a 1 Hz per 900 impulsi (15 minuti). Le sessioni di logopedia sono state somministrate immediatamente dopo la procedura di rTMS.	post-trattamento (30 giorni)	Inpatient (Ospedali)	Pazienti con afasia subacuta post-ictus destrimani di età compresa tra 18 e 90 anni. I pazienti sono stati reclutati 5-45 giorni dopo l'ictus ischemico dell'arteria cerebrale media sinistra.	Età: Totale: 66,45 anni rTMS: 66,7 (9,8) anni C-tDCS: 65,3 (13,2)

Canada, USA e Germania	Sham + trattamento logopedico n=19	Sham: la bobina è stata posizionata sopra la fessura inter-emisferica al vertice tDCS: elettrodi di posizionati sull'area bersaglio (catodo) e sulla fronte sopra l'occhio destro (anodo). Intensità 2 mA di corrente immediatamente prima e per tutta la sessione del trattamento logopedico. Sham:				anni Sham: 67,4 (13,2) anni Maschi (%): Totale: 11% rTMS: 50% C-tDCS: 58,3% Sham: 63,2%
Zumbansen 2022 NORTH STAR-CA trial ¹⁰ Multicentrico: Canada, Stati Uniti, Germania	TMS+ trattamento logopedico n=14 Sham-TMS + trattamento logopedico n=14	rTMS: emisfero destro non affetto (pars triangularis del giro frontale inferiore). Intensità a 1 Hz per 900 impulsi (15 minuti). Sham: la bobina è stata posizionata sopra la fessura inter-emisferica al vertice	post-trattamento (30 giorni)	Inpatient (Ospedali)	Pazienti con afasia cronica (reclutati 6 mesi o più dopo l'insorgenza dell'afasia) di età compresa tra i 18 e i 90 anni, che hanno subito un singolo ictus ischemico dell'arteria cerebrale media sinistra.	Età Totale: 66,45 anni rTMS: 65 (11) anni Sham: 66 (9) anni Maschi (%) Totale: 67,8% rTMS: 64,3% Sham: 71,4%

Bibliografia

1. Bai G, Jiang L, Huan S, Meng P, Wang Y, Pan X, Yin S, Zhao Y, Wang Q. Study on Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Speech Function and Mechanism in Patients With Non-fluent Aphasia After Stroke. *Front Aging Neurosci.* 2022 May 30;14:883542. doi: 10.3389/fnagi.2022.883542.
2. Cherney LR, Babbitt EM, Wang X, Pitts LL. Extended fMRI-Guided Anodal and Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation Targeting Perilesional Areas in Post-Stroke Aphasia: A Pilot Randomized Clinical Trial. *Brain Sci.* 2021 Feb 28;11(3):306. doi: 10.3390/brainsci11030306
3. Chou TY, Wang JC, Lin MY, Tsai PY. Low-Frequency vs. Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Chronic Non-fluent Aphasia in Stroke: A Proof-of-Concept Study. *Front Aging Neurosci.* 2022 Jan 14;13:800377. doi: 10.3389/fnagi.2021.800377.
 - Lee IT, Huang CC, Hsu PC, Lin CP, Tsai PY. Resting-State Network Changes Following Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Aphasia-A Randomized Controlled Study. *Neuromodulation.* 2022;25(4):528-37.
 - Lin BF, Yeh SC, Kao YJ, Lu CF, Tsai PY. Functional Remodeling Associated With Language Recovery After Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Chronic Aphasic Stroke. *Front Neurol.* 2022 Mar 7;13:809843. doi: 10.3389/fneur.2022.809843.
4. Feil S, Eisenhut P, Strakeljahn F, Müller S, Nauer C, Bansi J, Weber S, Liebs A, Lefaucheur JP, Kesselring J, Gonzenbach R, Mylius V. Left Shifting of Language Related Activity Induced by Bihemispheric tDCS in Postacute Aphasia Following Stroke. *Front Neurosci.* 2019 Apr 26;13:295. doi: 10.3389/fnins.2019.00295
5. Matar SJ, Newton C, Sorinola IO, Pavlou M. Transcranial Direct-Current Stimulation as an Adjunct to Verb Network Strengthening Treatment in Post-stroke Chronic Aphasia: A Double-Blinded Randomized Feasibility Study. *Front Neurol.* 2022 Mar 2;13:722402. doi: 10.3389/fneur.2022.722402.
6. Pisano F, Caltagirone C, Incoccia C, Marangolo P. DUAL-tDCS Treatment over the Temporo-Parietal Cortex Enhances Writing Skills: First Evidence from Chronic Post-Stroke Aphasia. *Life (Basel).* 2021 Apr 14;11(4):343. doi: 10.3390/life11040343.
7. Sebastian R, Kim JH, Brenowitz R, Tippett DC, Desmond JE, Celnik PA, Hillis AE. Cerebellar neuromodulation improves naming in post-stroke aphasia. *Brain Commun.* 2020 Nov 9;2(2):fcaa179. doi: 10.1093/braincomms/fcaa179.
8. Zhao Q, Wang J, Li Z, Song L, Li X. Effect of Anodic Transcranial Direct Current Stimulation Combined With Speech Language Therapy on Nonfluent Poststroke Aphasia. *Neuromodulation.* 2021 Jul;24(5):923-929. doi: 10.1111/ner.13337.
9. Zumbansen A, Black SE, Chen JL, J Edwards D, Hartmann A, Heiss WD, Lanthier S, Lesperance P, Mochizuki G, Paquette C, Rochon EA, Rubi-Fessen I, Valles J, Kneifel H, Wortman-Jutt S, Thiel A; NORTHSTAR-study group. Non-invasive brain stimulation as add-on therapy for subacute post-stroke aphasia: a randomized trial (NORTHSTAR). *Eur Stroke J.* 2020 Dec;5(4):402-413. doi: 10.1177/2396987320934935.
10. Zumbansen A, Kneifel H, Lazzouni L, Ophay A, Black SE, Chen JL, et al. Differential Effects of Speech and Language Therapy and rTMS in Chronic Versus Subacute Post-stroke Aphasia: results of the NORTHSTAR-CA Trial. *Neurorehabilitation and neural repair.* 2022;36(4-5):306-16.

Appendice 3.5. Valutazione dei rischi di bias degli studi inclusi nella sintesi quantitativa

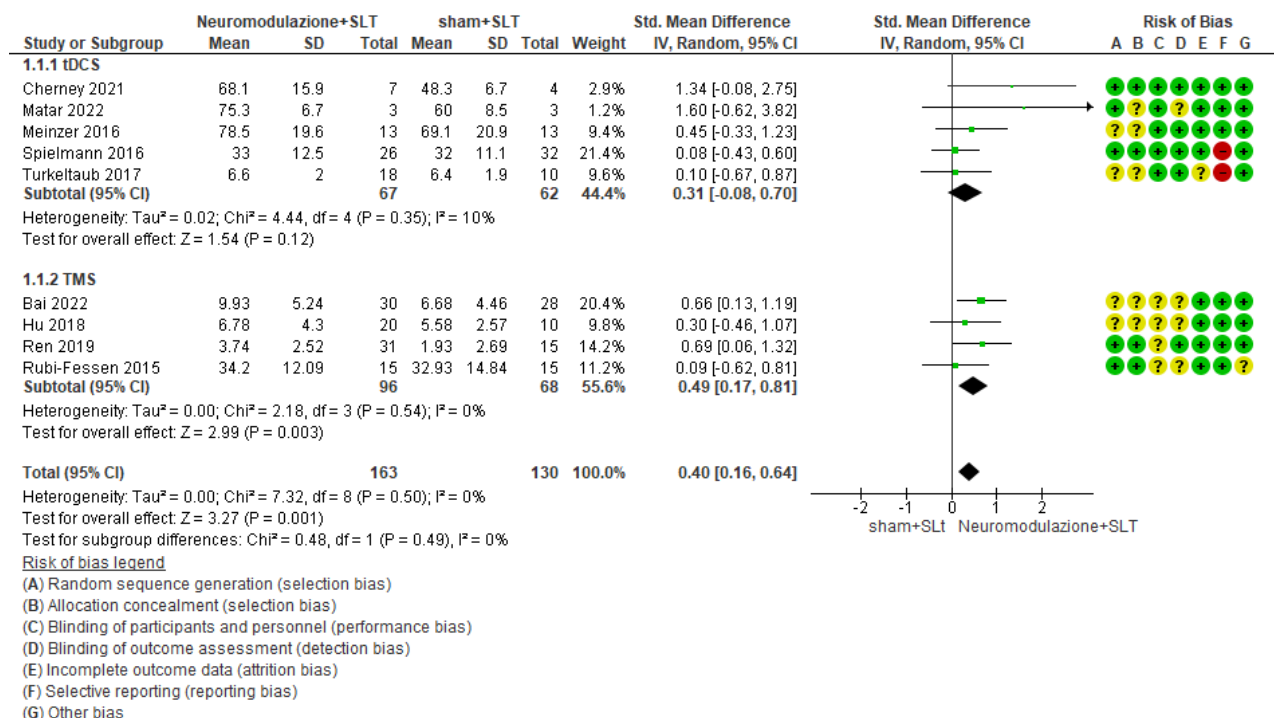
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bai 2022	?	?	?	?	+	+	+
Cherney 2021	+	+	+	+	+	+	+
Chou 2022	+	+	-	+	+	+	+
Feil 2019	?	?	+	+	+	+	+
Haghihi 2017	+	+	+	+	+	+	-
Heiss 2013	+	+	+	+	-	+	+
Hu 2018	?	?	?	?	+	+	+
Kang 2011	?	?	+	+	+	?	?
Matar 2022	+	?	+	?	+	+	+
Meinzer 2016	?	?	+	+	+	+	+
Monti 2008	+	+	?	+	+	?	+
Pisano 2021	?	?	+	?	+	+	+
Polanowska 2013	+	+	+	+	+	?	+
Ren 2019	+	+	?	+	+	+	+
Rubi-Fessen 2015	+	+	?	?	+	+	?
Sebastian 2020	?	?	+	+	+	+	+
Seniow 2013	?	+	+	+	+	+	?
Spielmann 2016	+	+	+	+	+	-	+
Thiel 2013	+	?	?	?	+	+	+
Tsai 2014	+	+	?	?	+	+	+
Turkeltaub 2017	?	?	+	+	?	-	+
Waldowski 2012	?	?	?	+	+	+	?
Wang C-P 2014	?	+	?	+	+	+	?
Weiduschat 2011	+	+	+	+	+	+	+
You 2011	?	?	?	+	?	?	+
Zhao 2021	?	+	?	?	+	+	?

Fonte: Elsner et al., 2019 (Kang 2011, Monti 2008, Meinzer 2016, Polanwska 2013, Spielman 2016, Turkeltaub 2017); Zhang et al., 2021 (Haghihi 2017, Hu 2018, Ren 2019, Rubi-Fessen 2015, Seniow 2013, Tsai 2014, Waldowski 2011, Wang C-P 2014); Yao et al., 2020 (Heiss 2013, Thiel 2013, Weiduschat 2011); Bai 2022; Cherney 2021, Chou 2022, Feil 2019, Matar 2022, Pisano 2021, Sebastian 2020, Zhao 2021

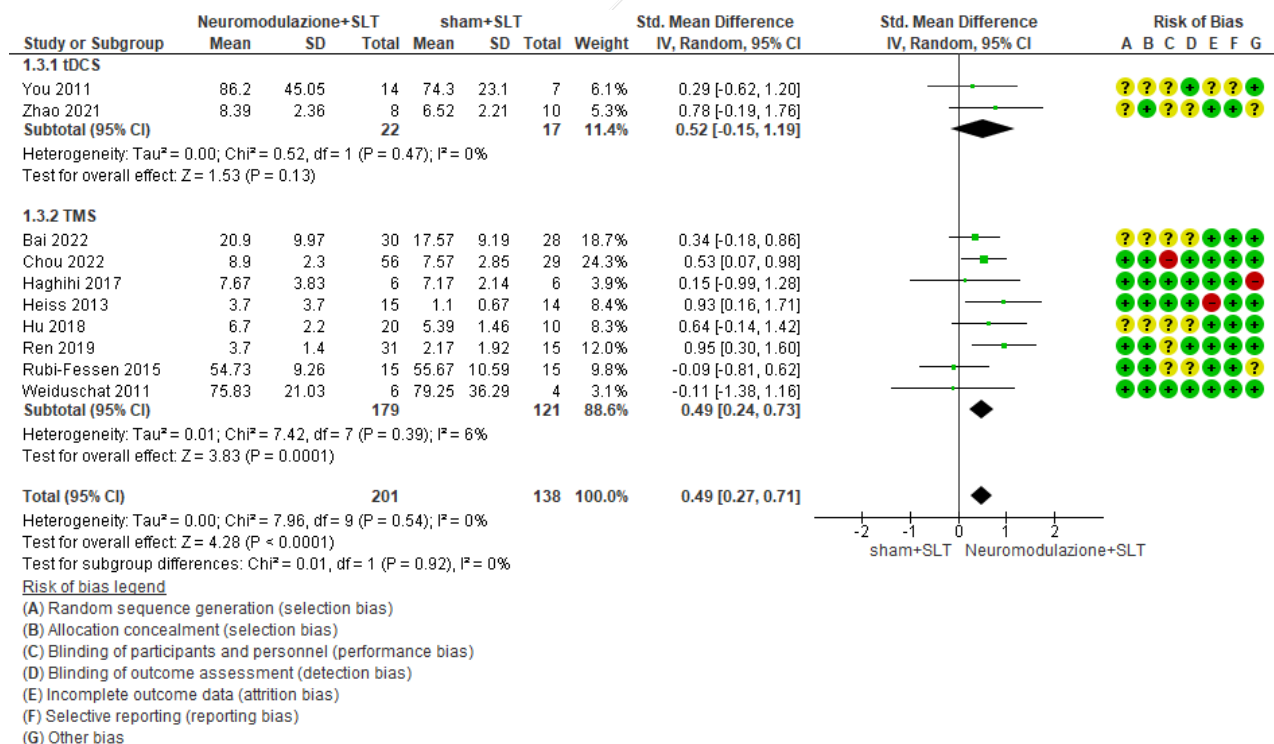
Appendice 3.6. Forest plot

Fonte: Elsner 2019, Yao 2020, Zhang 2021 e successivi aggiornamenti

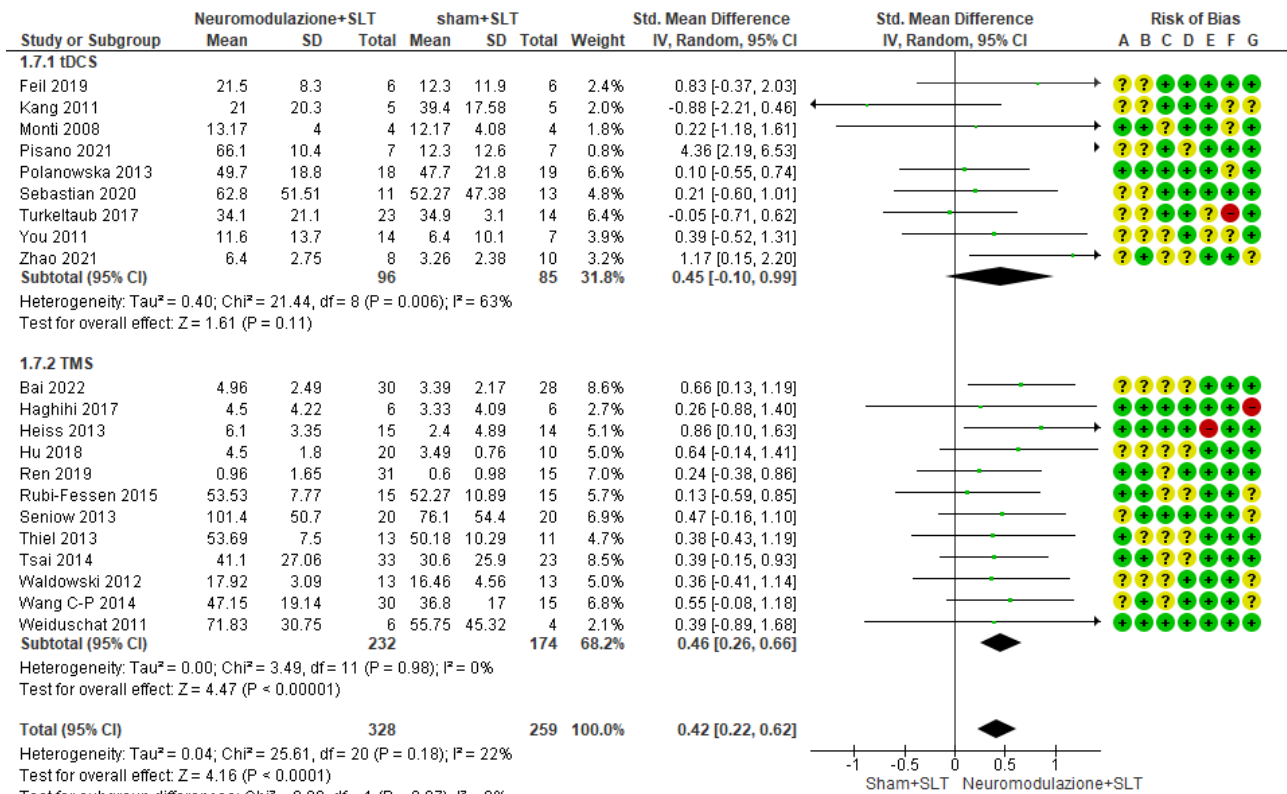
Esito: Comunicazione funzionale



Esito: Linguaggio recettivo: comprensione uditiva

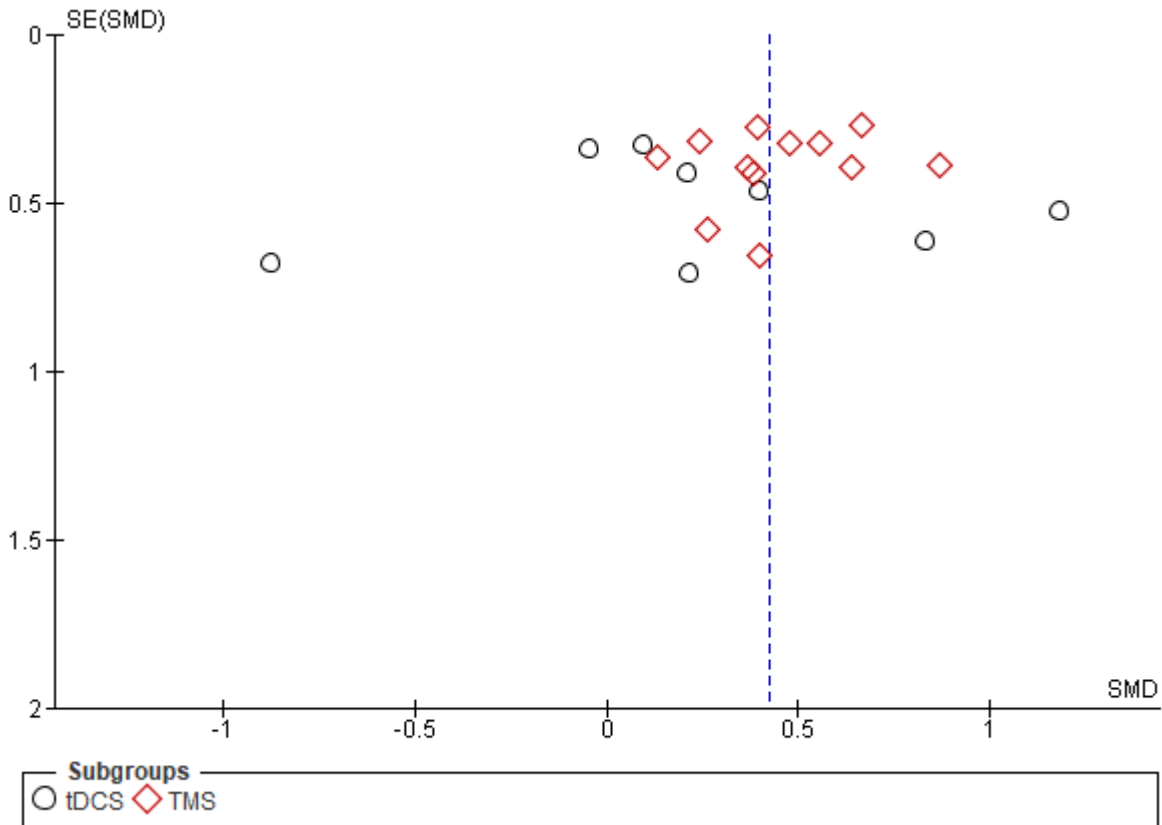


Esito: Linguaggio recettivo: comprensione uditiva follow-up (1 – 2 mesi)



Risk of bias legend
 (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

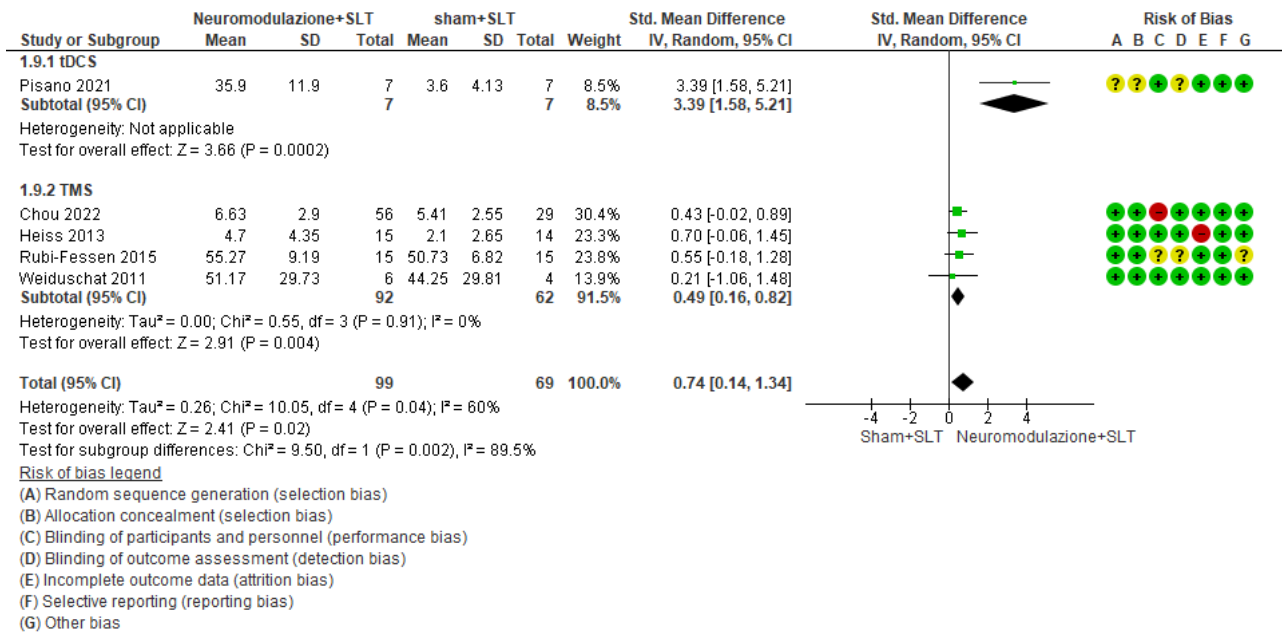
Funnel plot per publication bias.
Esito: Linguaggio espressivo: denominazione nomi, verbi e non specificato.



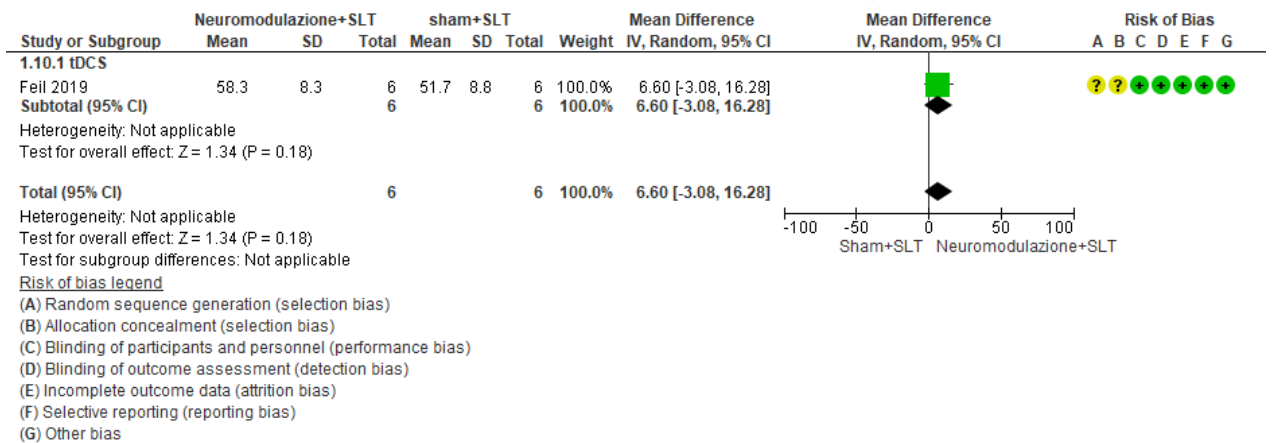
Esito: Linguaggio espressivo: denominazione nomi, verbi e non specificato follow-up (1 – 6 mesi)

Study or Subgroup	Neuromodulazione+SLT			sham+SLT			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Risk of Bias															
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total				A	B	C	D	E	F	G									
1.8.1 tDCS																									
Feil 2019	23.25	5	6	14.9	11.7	6	4.7%	0.86 [-0.35, 2.06]		?	?	+	+	+	+	+									
Polanowska 2013	50.7	23.6	18	47.3	22.6	19	16.3%	0.14 [-0.50, 0.79]		+	+	+	+	+	+	?									
Subtotal (95% CI)			24			25	21.0%	0.31 [-0.28, 0.90]																	
Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 1.04, df = 1 (P = 0.31); I ² = 4%																									
Test for overall effect: Z = 1.03 (P = 0.30)																									
1.8.2 TMS																									
Hu 2018	6.05	2.3	20	4.85	0.97	10	11.3%	0.59 [-0.18, 1.37]		?	?	?	?	+	+	+									
Seniow 2013	131	32.8	19	98.9	53.1	19	15.7%	0.71 [0.05, 1.37]		?	+	+	+	+	+	?									
Tsai 2014	41.7	29.9	33	37.8	23.23	23	23.9%	0.14 [-0.39, 0.67]		+	+	+	+	+	+	+									
Waldowski 2012	19.31	1.55	13	17.62	4.09	13	11.0%	0.53 [-0.26, 1.31]		?	?	?	?	+	+	?									
Wang C-P 2014	50.9	20.8	30	41	16.7	15	17.2%	0.50 [-0.13, 1.13]		?	+	?	?	+	+	?									
Subtotal (95% CI)			115			80	79.0%	0.45 [0.16, 0.74]																	
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.09, df = 4 (P = 0.72); I ² = 0%																									
Test for overall effect: Z = 3.01 (P = 0.003)																									
Total (95% CI)																									
			139			105	100.0%	0.42 [0.16, 0.68]																	
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 3.34, df = 6 (P = 0.77); I ² = 0%																									
Test for overall effect: Z = 3.15 (P = 0.002)																									
Test for subgroup differences: Chi ² = 0.17, df = 1 (P = 0.68), I ² = 0%																									
<u>Risk of bias legend</u>																									
(A) Random sequence generation (selection bias)																									
(B) Allocation concealment (selection bias)																									
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)																									
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)																									
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)																									
(F) Selective reporting (reporting bias)																									
(G) Other bias																									

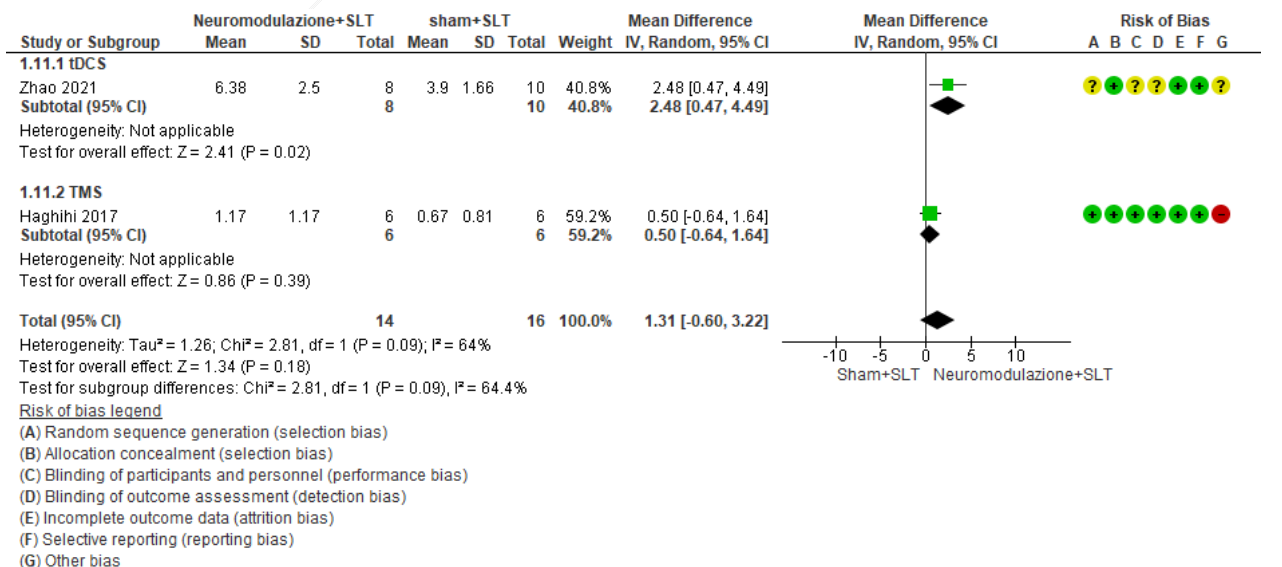
Esito: Linguaggio espressivo: scrittura



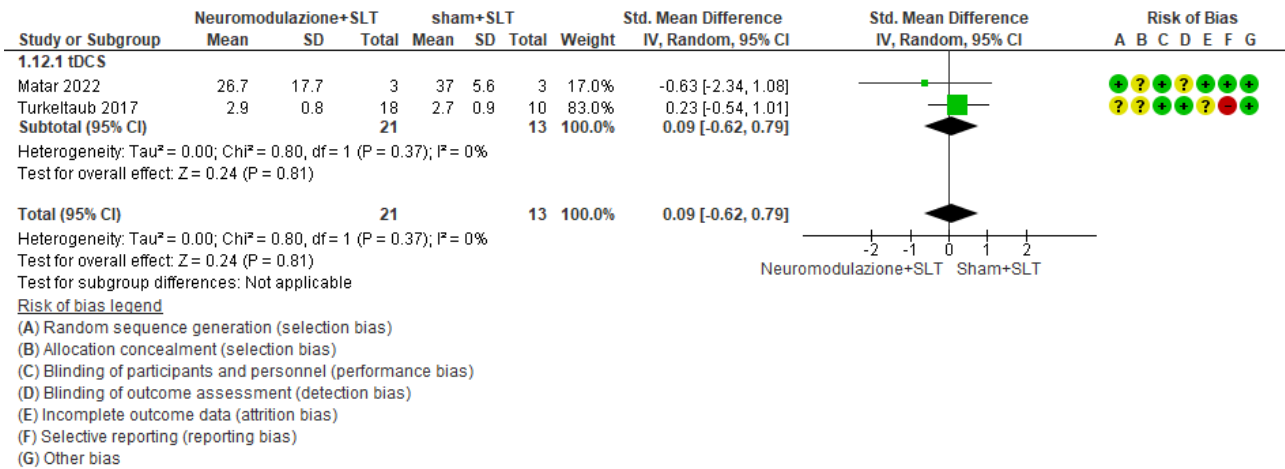
Esito: Linguaggio espressivo: scrittura follow-up (4 settimane)



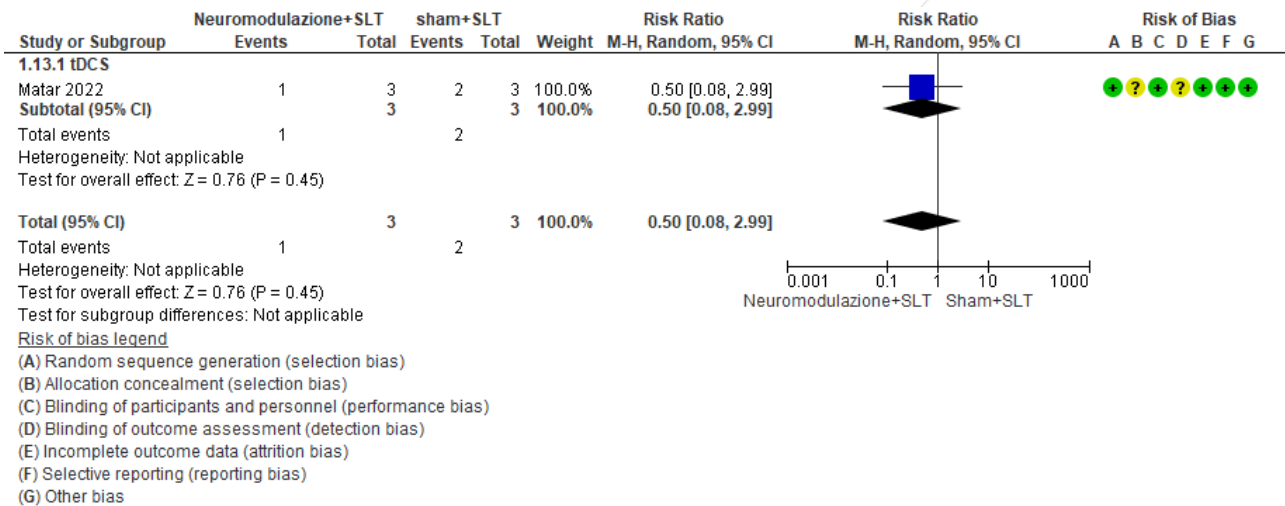
Esito: Linguaggio espressivo: fluenza



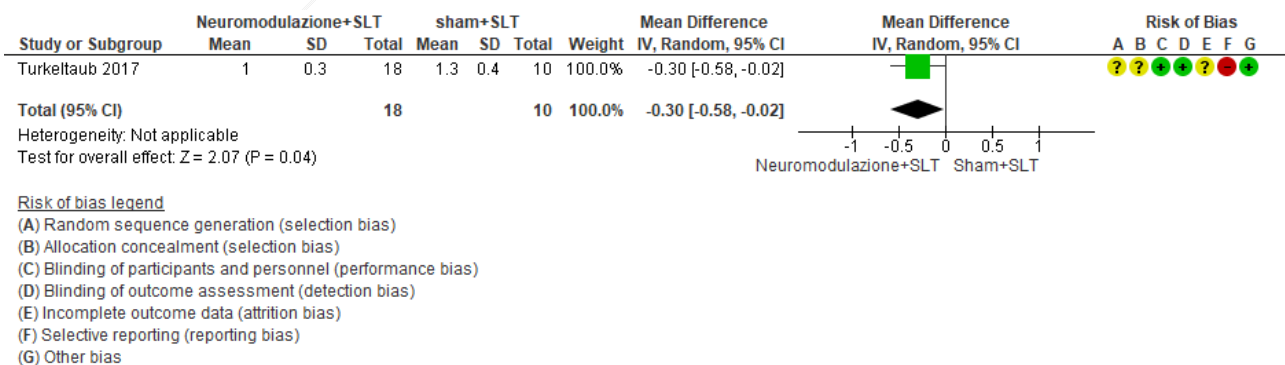
Esito: Qualità della vita



Esito: Tono dell'umore. (numero di persone depresse)



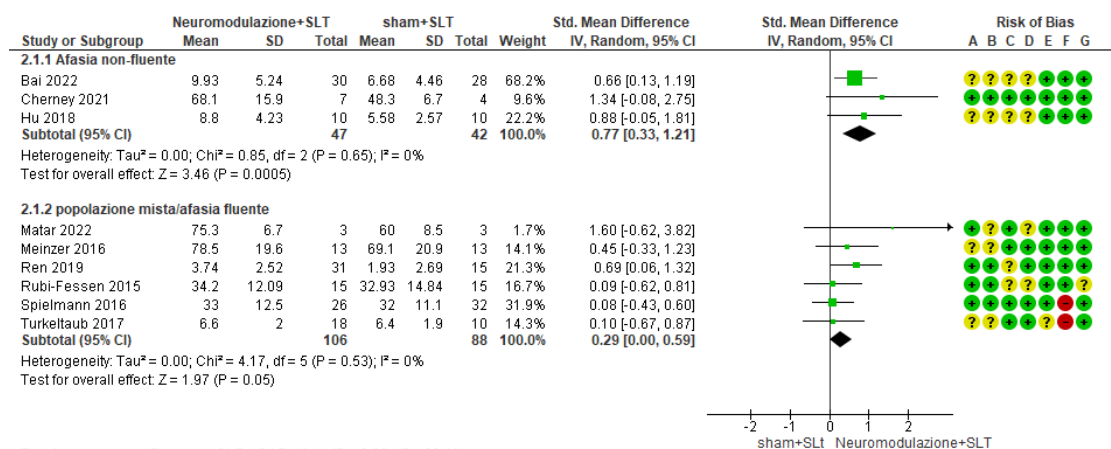
Esito: Tono dell'umore. (SADQ)



Analisi per sottogruppi di popolazione.

Sottogruppo: Sottotipo di afasia.

Esito: Comunicazione funzionale.

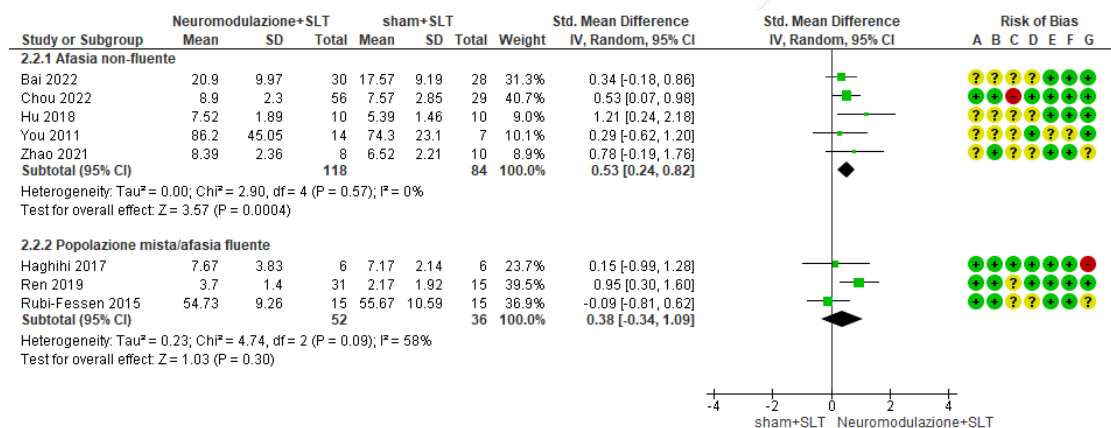


Test for subgroup differences: Chi² = 3.17, df = 1 (P = 0.08), I² = 68.4%

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Esito: Linguaggio recettivo: comprensione uditiva.

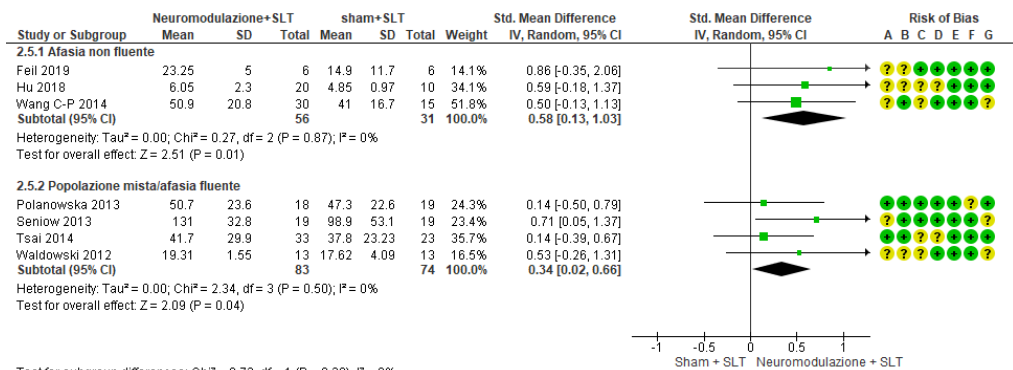


Test for subgroup differences: Chi² = 0.15, df = 1 (P = 0.70), I² = 0%

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Esito: Linguaggio recettivo: comprensione lettura.

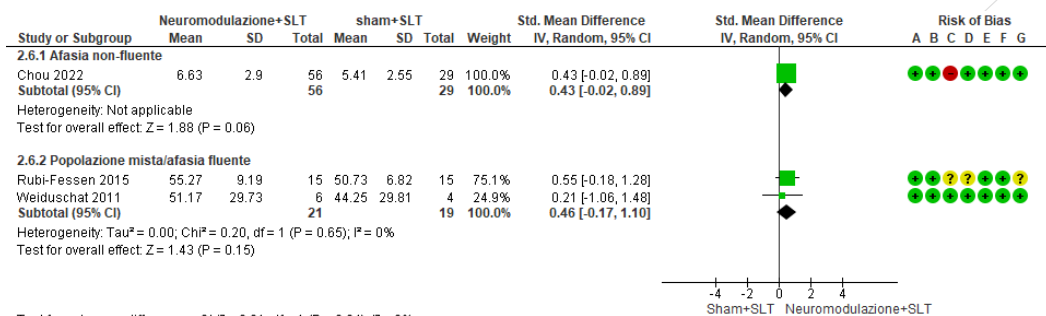


Test for subgroup differences: Chi² = 0.73, df = 1 (P = 0.39), I² = 0%

[Risk of bias legend](#)

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Esito: Linguaggio espressivo: scrittura.

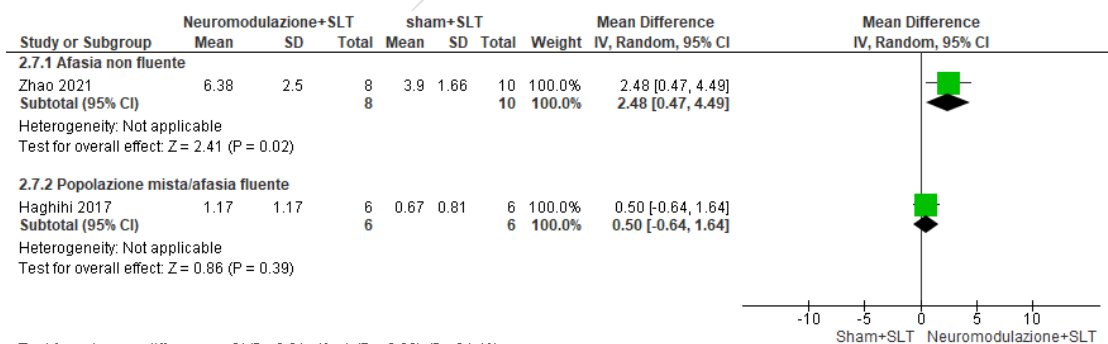


Test for subgroup differences: Chi² = 0.01, df = 1 (P = 0.94), I² = 0%

[Risk of bias legend](#)

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

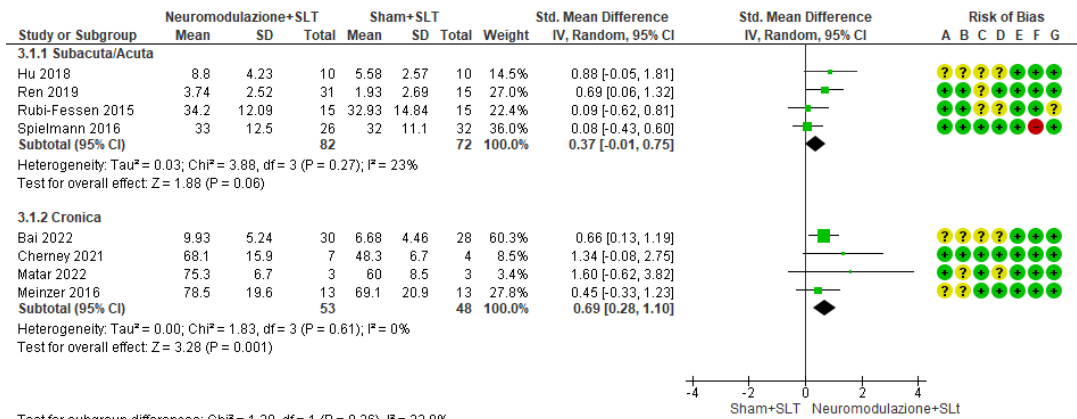
Esito: Linguaggio espressivo: fluenza.



Test for subgroup differences: Chi² = 2.81, df = 1 (P = 0.09), I² = 64.4%

Sottogruppo: Fase post-ictus

Esito: Comunicazione funzionale.

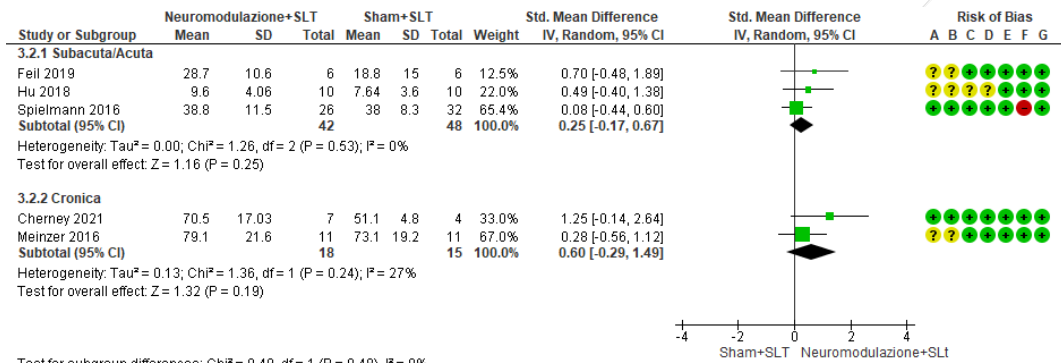


Test for subgroup differences: Chi² = 1.28, df = 1 (P = 0.26), I² = 22.0%

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Esito: Comunicazione funzionale follow-up.

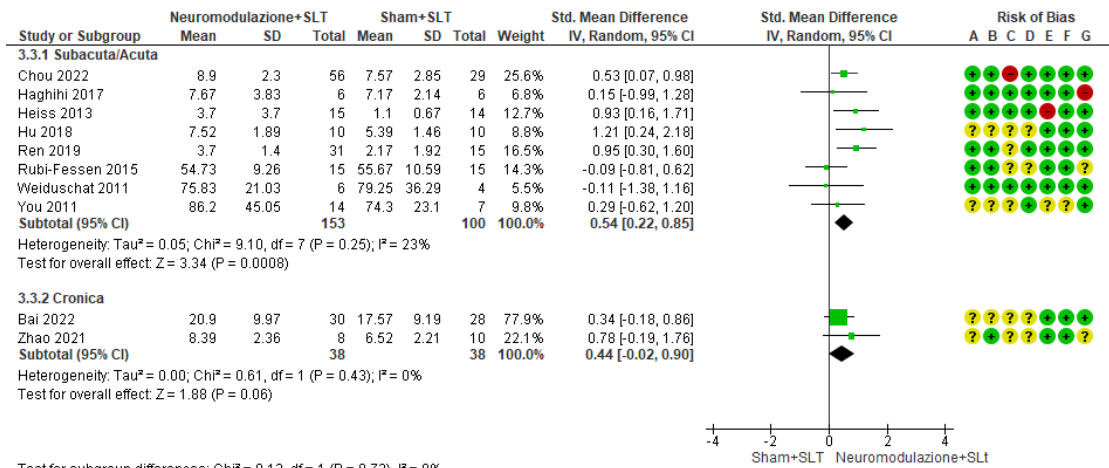


Test for subgroup differences: Chi² = 0.49, df = 1 (P = 0.48), I² = 0%

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Esito: Linguaggio recettivo: comprensione uditiva.

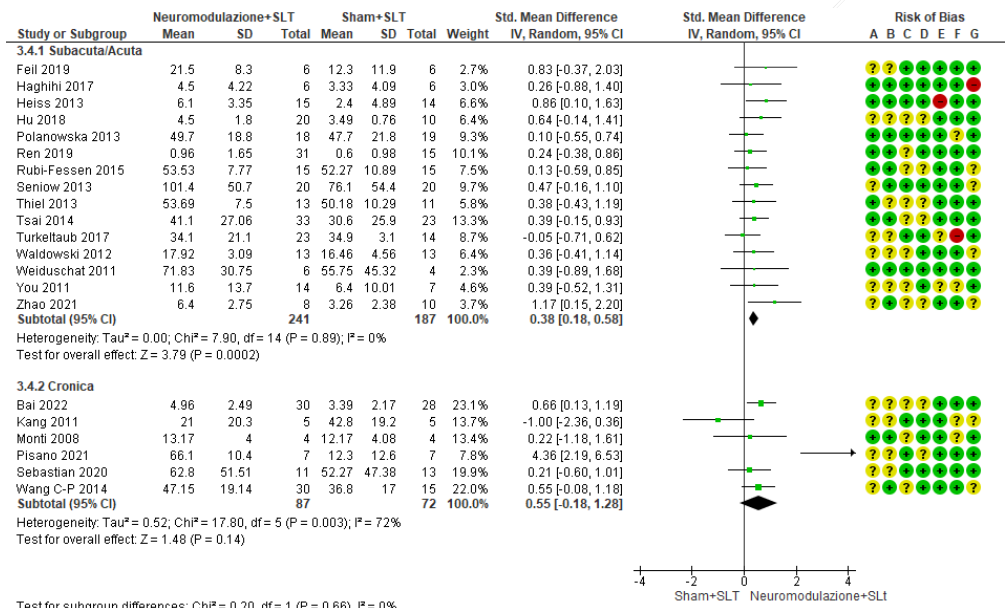


Test for subgroup differences: Chi² = 0.12, df = 1 (P = 0.73); I² = 0%

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Esito: Linguaggio espressivo: denominazione (nomi, verbi e non specificato)

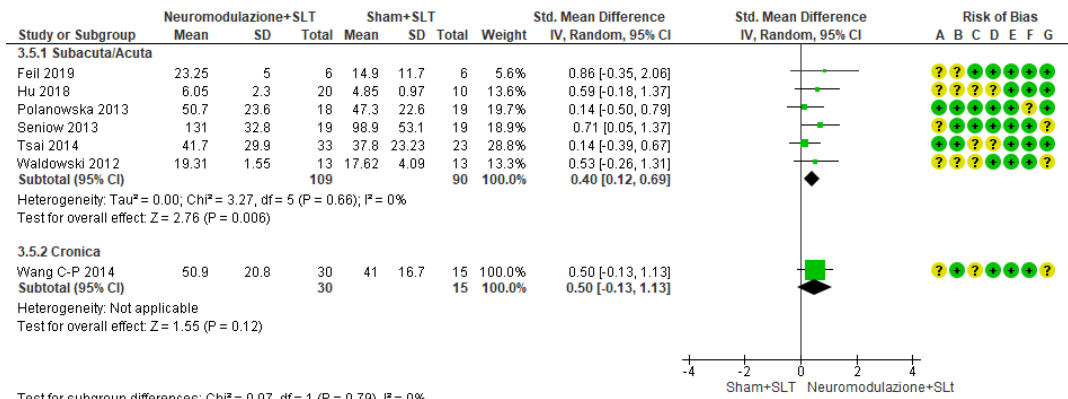


Test for subgroup differences: Chi² = 0.20, df = 1 (P = 0.66); I² = 0%

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Esito: Linguaggio espressivo: denominazione (nomi, verbi e non specificato) follow-up.

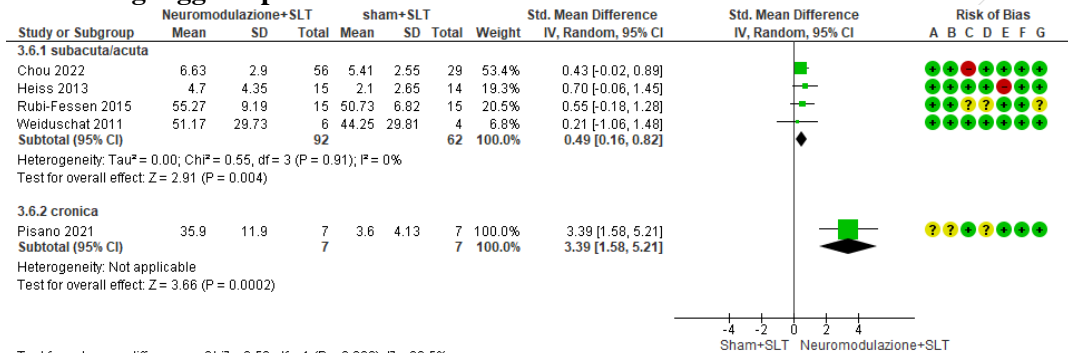


Test for subgroup differences: Chi² = 0.07, df = 1 (P = 0.79), I² = 0%

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Esito: Linguaggio espressivo: scrittura.



Test for subgroup differences: Chi² = 9.50, df = 1 (P = 0.002), I² = 89.5%

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Appendice 3.7. Tabella GRADE delle evidenze.

Autore/i: Fabio Cruciani, Zuzana Mitrova, Rosella Saulle, Simona Vecchi

Domanda: Il trattamento con neuromodulazione non invasiva (tDCS o TMS) in combinazione con il trattamento logopedico rispetto a solo trattamento logopedico in pazienti con afasia da ictus

Setting: outpatient e inpatient

Valutazione della qualità							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Trattamento con neuromodulazione non invasiva in combinazione con il trattamento logopedico	Solo trattamento logopedico	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Comunicazione funzionale (valutato con: ANELT, CETI, WAB Spontaneous Language, WAB Spontaneous Speech,)

9 ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	163	130	-	SMD 0.4 maggiore (0.16 maggiore a 0.64 maggiore)	⊕⊕ ○○ Bassa	CRITICO
--------------------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-----	-----	---	---	-------------------	---------

Comunicazione funzionale (follow up: intervallo 1 mesi a 6 mesi; valutato con: ANELT, CETI, WAB Spontaneous Speech)

5 ^{2,4,5,7,10}	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	70	63	-	SMD 0.25 maggiore (0.1 inferiore a 0.6 maggiore)	⊕⊕ ○○ Bassa	CRITICO
-------------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----	----	---	---	-------------------	---------

Valutazione della qualità							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Trattamento con neuromodulazione non invasiva in combinazione con il trattamento logopedico	Solo trattamento logopedico	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Linguaggio recettivo: comprensione uditiva (valutato con: CCAT, Short Form Token Test, Token Test, WAB auditory comprehension,)

10 ^{3,4,6,8,11,12,13,14,15}	studi randomizzati	serio ^d	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	201	138	-	SMD 0.49 SD maggiore (0.27 maggiore a 0.71 maggiore)	⊕⊕ ○○ Bassa	CRITICO
--------------------------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-----	-----	---	--	-------------------	---------

Linguaggio recettivo: comprensione uditiva (follow up: intervallo 1 mesi a 2 mesi; valutato con: Token Test, WAB auditory comprehension)

2 ^{4,10}	studi randomizzati	serio ^e	non importante	non importante	molto serio ^f	nessuno	26	16	-	SMD 0.44 SD maggiore (0.2 inferiore a 1.08 maggiore)	⊕○ ○○ Molto bassa	CRITICO
-------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	----	----	---	--	-------------------------	---------

Linguaggio recettivo: comprensione lettura (valutato con: CCAT, AAT comprehension)

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Trattamento con neuromodulazione non invasiva in combinazione con il trattamento logopedico	Solo trattamento logopedico	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
3 ^{8,13,15}	studi randomizzati	serio ^g	non importante	non importante	serio ^h	nessuno	86	58	-	SMD 0.42 maggiore (0.08 maggiore a 0.77 maggiore)	⊕⊕ ○○ Bassa	

Linguaggio recettivo: comprensione lettura follow-up (follow up: 1 mesi; valutato con: AAT comprehension)

1 ¹⁰	studi randomizzati	serio ⁱ	non importante	non importante	molto serio ^f	nessuno	6	6	-	MD 5.5 maggiore (3.17 inferiore a 14.17 maggiore)	⊕○ ○○ Molto bassa	
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	---	---	---	--	-------------------------	--

Linguaggio espressivo: denominazione (nomi, verbi e non specificato) (valutato con: AAT naming, BDAE naming, BNT, CCAT naming, Esame del linguaggio, object/action naming, PNT, WAB naming)

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Trattamento con neuromodulazione non invasiva in combinazione con il trattamento logopedico	Solo trattamento logopedico	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
21 ^{3,4,6,8,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26}	studi randomizzati	serio ^j	non importante	non importante	non importante	nessuno	328	259	-	SMD 0.42 SD maggiore (0.22 maggiore a 0.62 maggiore)	⊕⊕ ⊕○ Moderata	CRITICO

Linguaggio espressivo: denominazione (nomi, verbi e non specificato) (follow up: intervallo 1 mesi a 6 mesi; valutato con: action/object naming, BDAE, BNT, CCAT, PNT, WAB naming)

7 ^{4,10,18,20,22,23,24}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	139	105	-	SMD 0.42 SD maggiore (0.16 maggiore a 0.68 maggiore)	⊕⊕ ⊕○ Moderata	CRITICO
----------------------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-----	-----	---	---	----------------------	---------

Linguaggio espressivo: scrittura (nomi, verbi e non specificato) (valutato con: AAT writing, CCAT Spontaneous Writing, Esame del linguaggio)

Valutazione della qualità							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Trattamento con neuromodulazione non invasiva in combinazione con il trattamento logopedico	Solo trattamento logopedico	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
5 ^{8,13,14,15,19}	studi randomizzati	serio ^k	serio ^l	non importante	serio ^b	nessuno	99	69	-	SMD 0.74 SD maggiore (0.14 maggiore a 1.34 maggiore)	⊕○ ○○ Molto bassa	CRITICO

Linguaggio espressivo: scrittura follow-up (follow up: 1 mesi; valutato con: AAT writing)

1 ¹⁰	studi randomizzati	serio ⁱ	non importante	non importante	molto serio ^f	nessuno	6	6	-	MD 6.6 maggiore (3.08 inferiore a 16.28 maggiore)	⊕○ ○○ Molto bassa	
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	---	---	---	--	-------------------------	--

Linguaggio espressivo: fluency (valutato con: WAB fluency)

Valutazione della qualità							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Trattamento con neuromodulazione non invasiva in combinazione con il trattamento logopedico	Solo trattamento logopedico	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2 ^{11,12}	studi randomizzati	serio ^m	non importante	non importante	molto serio ^f	nessuno	14	16	-	MD 1.31 migliore (0.6 inferiore a 3.22 migliore)	⊕○ ○○ Molto bassa	CRITICO

Qualità della vita (valutato con: AIQ e SAQOL)

2 ^{1,9}	studi randomizzati	serio ⁿ	non importante	non importante	molto serio ^f	nessuno	21	13	-	SMD 0.09 migliore (0.62 inferiore a 0.79 migliore)	⊕○ ○○ Molto bassa	
------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	----	----	---	--	-------------------------	--

Tono dell'umore (numero di persone con depressione) (valutato con: HADS-D)

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	Estremamente serio ^o	nessuno	1/3 (33.3%)	2/3 (66.7%)	RR 0.50 (0.08 a 2.99)	333 meno per 1.000 (da 613 meno a 1.000 più)	⊕○ ○○ Molto bassa	
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------------------------------	---------	-------------	-------------	------------------------------	---	-------------------------	--

Valutazione della qualità							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Trattamento con neuromodulazione non invasiva in combinazione con il trattamento logopedico	Solo trattamento logopedico	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Tono dell'umore (valutato con: SADQ)

1 ⁹	studi randomizzati	molto serio ^p	non importante	non importante	molto serio ^q	nessuno	18	10	-	MD 0.3 inferiore (0.58 inferiore a 0.02 inferiore)	⊕○ ○○ Molto bassa	
----------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	----	----	---	---	-------------------------	--

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; SMD: Standardised mean difference

Spiegazioni

- Abbassato di un livello per rischio di bias perchè 4 studi erano a rischio non chiaro per entrambi i bias di selezione, 4 studi erano a rischio non chiaro per la cecità dei pazienti e del personale, 3 studi erano a rischio non chiaro per la cecità dei valutatori di esito, 1 studio era a rischio non chiaro per l'incompletezza dei dati per gli esiti e 2 studi erano ad alto rischio di reporting selettivo.
- Abbassato di un livello per numerosità campionaria bassa (<400).
- Abbassato di un livello per rischio di bias perchè 3 studi erano a rischio non chiaro per entrambi i bias di selezione, 1 studio era a rischio non chiaro per la cecità del personale e dei partecipanti e del valutatore di esito e 1 studio era a rischio alto il bias di reporting selettivo
- Abbassato di un livello per rischio di bias perchè 4 studi erano a rischio non chiaro per la randomizzazione, 3 studi erano a rischio non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali, 6 studi erano a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per la cecità del personale e dei partecipanti, 3 studi a rischio non chiaro per la cecità dei valutatori di esito, 1 studio era ad alto rischio e 1 a rischio non chiaro per l'incompletezza dei dati per gli esiti e 1 studio era ad alto rischio di altri bias
- Abbassato di un livello per rischio di bias perchè entrambi gli studi erano a rischio non chiaro per entrambi i bias di selezione, 1 studio era a rischio non chiaro rispetto alla cecità dei partecipanti, del personal e del valutatore di esito
- Abbassato di due livelli per numerosità campionaria molto bassa (<50) e ampio intervallo di confidenza.
- Abbassato di un livello per rischio di bias perchè 1 studio era ad alto rischio e 1 studio a rischio non chiaro per la cecità dei ricercatori/personale, 1 studio era ad alto rischio rispetto all'incompletezza dei dati per gli esiti e 1 studio era rischio non chiaro per la cecità dei valutatori di esito e per altri bias.
- Abbassato di un livello per numerosità campionaria bassa (<400) e ampio intervallo di confidenza
- Abbassato di un livello per rischio di bias perchè lo studio era a rischio non chiaro per entrambi i bias di selezione.
- Abbassato di un livello per rischio di bias perchè 12 studi erano a rischio di bias non chiaro per la randomizzazione, 10 studi erano a rischio non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione ai bracci sperimentali, 11 studi erano a rischio

- non chiaro per la cecità del personale, 7 studi erano a rischio non chiaro per la cecità dei valutatori di esito, 1 studio era ad alto rischio per l'incompletezza dei dati per gli esiti e 2 studi a rischio non chiaro, 1 studio era ad alto rischio per il reporting selettivo e 1 studio era ad alto rischio e 6 studi a rischio non chiaro per altri bias.
- k. Abbassato di un livello per rischio di bias perché 1 studio era a rischio non chiaro per entrambi i bias di selezione, 1 studio era ad alto rischio 1 studio a rischio non chiaro rispetto alla cecità dei partecipanti e del personale, 2 studi erano a rischio non chiaro rispetto alla cecità dei valutatori di esito, 1 studio era ad alto rischio rispetto all'incompletezza dei dati per gli esiti e 1 studio era a rischio non chiaro di altri bias
- l. Abbassato di un livello per moderata eterogeneità. I2:60%
- m. Abbassato di un livello per rischio di bias perché 1 studio era a rischio non chiaro per la generazione della sequenza di randomizzazione, per la cecità dei pazienti/personale e dei valutatori di esito e 1 studio era ad alto rischio e 1 studio a rischio non chiaro per altri bias
- n. Abbassato di un livello perché 1 studio era a rischio non chiaro per la randomizzazione e entrambi erano a rischio non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali, 1 studio era a rischio non chiaro circa la cecità dei valutatori di esito, 1 studio era a rischio non chiaro per l'incompletezza
- o. Abbassato di due livelli per numerosità campionaria molto bassa (<10) e ampio intervallo di confidenza.
- p. Abbassato di due livelli perché lo studio era a rischio non chiaro per entrambi i bias di selezione e per l'incompletezza dei dati per gli esiti e ad alto rischio di reporting bias.
- q. Abbassato di due livelli per numerosità campionaria molto bassa (<50)

Bibliografia

1. Matar SJ, Newton C, Sorinola IO, Pavlou M. Transcranial Direct-Current Stimulation as an Adjunct to Verb Network Strengthening Treatment in Post-stroke Chronic Aphasia: A Double-Blinded Randomized Feasibility Study. *Front Neurol.* 2022 Mar 2;13:722402. doi: 10.3389/fneur.2022.722402
2. Cherney LR, Babbitt EM, Wang X, Pitts LL. Extended fMRI-Guided Anodal and Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation Targeting Perilesional Areas in Post-Stroke Aphasia: A Pilot Randomized Clinical Trial. *Brain Sci.* 2021 Feb 28;11(3):306. doi: 10.3390/brainsci11030306.
3. Bai G, Jiang L, Huan S, Meng P, Wang Y, Pan X, Yin S, Zhao Y, Wang Q. Study on Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Speech Function and Mechanism in Patients With Non-fluent Aphasia After Stroke. *Front Aging Neurosci.* 2022 May 30;14:883542. doi: 10.3389/fnagi.2022.883542.
4. Hu XY, Zhang T, Rajah GB, et al. Effects of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke patients with non-fluent aphasia: a randomized, sham-controlled study. *Neurological Res* 2018; 40(6):459–465.5.
5. Meinzer M, Darkow R, Lindenberg R, Flöel A. Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia. *Brain* 2016;139(Pt 4):1152-63.
6. Ren C, Zhang G, Xu X, et al. The effect of rTMS over the different targets on language recovery in stroke patients with global aphasia: a randomized sham-controlled study. *BioMed Res Int* 2019; 2019: 4589056
7. Spielmann K, van deSandt-Koenderman WME, Heijnenbrok-Kal MH, Ribbers GM. Transcranial direct current stimulation does not improve language outcome in subacute poststroke aphasia. *Stroke* 2018;49(4):1018-20. [0039-2499]
8. Rubi-Fessen I, Hartmann A, Huber W, et al. Add-on effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on subacute aphasia therapy: enhanced improvement of functional communication and basic linguistic skills. a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehab* 2015;96(11): 1935–1944.
9. Turkeltaub P, Fama M, Desko A, Taylor L, Hussey L, Friedman J, et al. Progress on a randomized trial of transcranial direct current stimulation for poststroke aphasia. *Clinical and Translational Science* 2014;7(3):219. [1752-8054]
10. Feil S, Eisenhut P, Strakeljahn F, Müller S, Nauer C, Bansi J, Weber S, Liebs A, Lefaucheur JP, Kesselring J, Gonzenbach R, Mylius V. Left Shifting of Language Related Activity Induced by Bihemispheric tDCS in Postacute Aphasia Following Stroke. *Front Neurosci.* 2019 Apr 26;13:295. doi: 10.3389/fnins.2019.00295.
11. Zhao Q, Wang J, Li Z, Song L, Li X. Effect of Anodic Transcranial Direct Current Stimulation Combined With Speech Language Therapy on Nonfluent Poststroke Aphasia. *Neuromodulation.* 2021 Jul;24(5):923-929. doi: 10.1111/ner.13337.
12. Haghghi M, Mazdeh M, Ranjbar N, et al. Further evidence of the positive influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on speech and language in patients with aphasia after stroke: results from a double-blind intervention with sham condition. *Neuropsychobiol* 2017;75(4): 185–192..
13. Chou TY, Wang JC, Lin MY, Tsai PY. Low-Frequency vs. Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Chronic Non-fluent Aphasia in Stroke: A Proof-of-Concept Study. *Front Aging Neurosci.* 2022 Jan 14;13:800377. doi: 10.3389/fnagi.2021.800377.
14. Weiduschat N, Thiel A, Rubi-Fessen I, Hartmann A, Kessler J, Merl P, Heiss WD. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke: A randomized controlled pilot study. *Stroke*, 2011;42(2), 409–415. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.597864>

15. Heiss WD, Hartmann A, Rubi-Fessen I, Anglade C, Kracht L, Kessler J, Thiel A. Noninvasive brain stimulation for treatment of right- and left-handed poststroke aphasics. *Cerebrovascular Diseases*. 2013; 36(5–6), 363–372. <https://doi.org/10.1159/000355499>
16. Kang EK, Kim YK, Sohn HM, Cohen LG, Paik NJ. Improved picture naming in aphasia patients treated with cathodal tDCS to inhibit the right Broca's homologue area. *Restor Neurol Neurosci*. 2011;29(3):141-52. doi: 10.3233/RNN-2011-0587.
17. Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, Ferrucci R, Mameli F, Mrakic-Sposta S, et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2008;79(4):451-3.
18. Polanowska KE, Lesniak M, Seniow JB, Czlonkowska A. No effects of anodal transcranial direct stimulation on language abilities in early rehabilitation of post-stroke aphasic patients. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2013; Vol. 47, issue 5:414-22. [0028-3843]
19. Pisano F, Caltagirone C, Incoccia C, Marangolo P. DUAL-tDCS Treatment over the Temporo-Parietal Cortex Enhances Writing Skills: First Evidence from Chronic Post-Stroke Aphasia. *Life (Basel)*. 2021 Apr 14;11(4):343. doi: 10.3390/life11040343.
20. Seniów J, Waldowski K, Leśniak M, et al. Transcranial magnetic stimulation combined with speech and language training in early aphasia rehabilitation: a randomized double-blind controlled pilot study. *Top Stroke Rehabil* 2013; 20(3): 250–261.
21. Thiel A, Hartmann A, Rubi-Fessen I, Anglade C, Kracht L, Weiduschat N, Heiss WD. Effects of noninvasive brain stimulation on language networks and recovery in early poststroke aphasia. *Stroke*. 2013;44(8), 2240–2246. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000574>
22. Tsai, P. Y., Wang, C. P., Ko, J. S., Chung, Y. M., Chang, Y. W., & Wang, J. X. (2014). The persistent and broadly modulating effect of inhibitory rTMS in nonfluent aphasic patients: A sham-controlled, double-blind study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 28(8), 779–787. <https://doi.org/10.1177/1545968314522710>
23. Waldowski, K., Seniów, J., Leśniak, M., Iwański, S., & Czlonkowska, A. (2012). Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on naming abilities in early-stroke aphasic patients: A prospective, randomized, double-blind sham-controlled study. *The Scientific World Journal*, 2012, 1–8. <https://doi.org/10.1100/2012/518568>
24. Wang CP, Hsieh CY, Tsai PY, Wang CT, Lin FG, Chan RC. Efficacy of synchronous verbal training during repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with chronic aphasia. *Stroke*. 2014;45(12), 3656–3662. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007058>
25. You DS, Kim DY, Chun MH, Jung SE, Park SJ. Cathodal transcranial direct current stimulation of the right Wernicke's area improves comprehension in subacute stroke patients. *Brain and Language* 2011;119(1):1-5.
26. Sebastian R, Kim JH, Brenowitz R, Tippett DC, Desmond JE, Celnik PA, Hillis AE. Cerebellar neuromodulation improves naming in post-stroke aphasia. *Brain Commun*. 2020 Nov 9;2(2):fcaa179. doi: 10.1093/braincomms/fcaa179

Appendice QC4

Appendice 4.1. Criteri di inclusione PICO

Quesito clinico	Nel paziente con afasia progressiva il trattamento con neuromodulazione non invasiva (transcranial Direct Current Stimulation- tDCS o repetitive Transcranial Magnetic Stimulation - rTMS) in combinazione con il trattamento logopedico è più efficace rispetto al solo trattamento logopedico?
Popolazione	Adulti (≥18 anni) con evidenza di afasia progressiva primaria valutata attraverso criteri diagnostici riconosciuti (Gorno-Tempini et al. 2011) e/o batterie di valutazione standardizzate
Intervento	Trattamento logopedico combinato con rTMS o tDCS (anche effettuata in momenti diversi)
Confronto	Trattamento logopedico (inclusa l'associazione con una stimolazione sham/placebo)
Esiti	<ul style="list-style-type: none">• Comunicazione funzionale;• Linguaggio recettivo: comprensione uditiva, comprensione della lettura;• Linguaggio espressivo: denominazione, scrittura, fluenza verbale• Tono dell'umore;• Qualità della vita
Disegno di studio	Revisioni sistematiche (RS) di studi controllati randomizzati a disegno parallelo o crossover (RCT); se non disponibili sono stati ricercati studi RCT a disegno parallelo o crossover pubblicati successivamente alla/e RS inclusa/e.
Sottogruppi	<ul style="list-style-type: none">• Persone con afasia progressiva primaria non-fluente• Persone con afasia progressiva primaria semantica• Persone con afasia progressiva primaria logopenica• Popolazione trattata con rTMS o con tDCS

Appendice 4.2. Strategia di ricerca

Revisioni sistematiche e RCT: 22 marzo 2023

Cochrane Library issue 3, 2023

ID Search Hits

#1 MeSH descriptor: [Aphasia, Primary Progressive] explode all trees

#2 (aphasia near/2 "primary progressive")

#3 progressive NEXT aphasia

#4 ((neurodegenerative OR neurodegeneration) AND aphasia):ti,ab,kw

#5 (PPA OR SPPA OR NFPPA OR LPPA OR lvPPA OR svPPA OR avPPA OR PNFA OR navPPA):ti,ab,kw

#6 ((semantic or logopenic or nonfluent or agrammatic) near/2 variant*):ti,ab

#7 (semantic NEXT dementia):ti,ab,kw

#8 {OR #1-#7}

#9 MeSH descriptor: [Transcutaneous Electric Nerve Stimulation] explode all trees

#10 MeSH descriptor: [Electric Stimulation] explode all trees

#11 MeSH descriptor: [Electrodes] explode all trees

#12 (transcranial NEAR/5 "direct current" NEAR/5 stimulation)

#13 (transcranial NEAR/5 DC NEAR/5 stimulation)

#14 (transcranial NEAR/5 electric* NEAR/5 stimulation)

#15 (or A-tDCS or C-tDCS or S-tDCS or electrode* or anode or anodes or anodal or cathode or cathodes or cathodal):ti,ab

#16 (transcranial NEXT magnetic NEXT stimulation)

#17 (neuromodulation OR (Non-Invasive NEXT Brain NEXT Stimulation) OR NIBS OR TMS OR rTMS OR (transcranial NEXT stimulation) OR (magnetic NEXT stimulation) OR (electric NEXT stimulation)):ti,ab

#18 {OR #9-#17}

#19 #8 AND #18 in Cochrane Reviews

#20 #8 AND #18 in Trials

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 21, 2023>

1 exp Aphasia, Primary Progressive/

2 (aphasia adj2 primary progressive).mp.

3 progressive aphasia.mp. (2014)

4 ((neurodegenerative or neurodegeneration) and aphasia).mp.

5 (PPA or SPPA or NFPPA or LPPA or lvPPA or svPPA or avPPA or PNFA or navPPA).tw.

6 ((semantic or logopenic or nonfluent or agrammatic) adj2 variant*).tw.

7 semantic dementia.tw.

8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7

9 Electric Stimulation Therapy/

10 Electric Stimulation/

11 Electrodes/

12 (transcranial adj5 direct current adj5 stimulation).tw.

13 (transcranial adj5 DC adj5 stimulation).tw.

14 (transcranial adj5 electric\$ adj5 stimulation).tw.

15 (tDCS or A-tDCS or C-tDCS or S-tDCS or electrode\$ or anode or anodes or anodal or cathode or cathodes or cathodal).tw.

16 transcranial magnetic stimulation.mp.

17 (neuromodulation or NonInvasive Brain Stimulation or NIBS or TMS or rTMS or tDCS or transcranial stimulation or magnetic stimulation or electric stimulation).ti,ab.

18 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17

19 8 and 18

20 (pediatric or paediatric or infant or infants or child or children\$ or childhood or neonat\$ or juvenile\$ or toddler\$).ti.

21 (child/ or child, preschool/ or adult children/ or adolescent/ or exp infant/) not exp adult/

22 20 or 21

23 19 not 22

Database: Embase <1974 to 2023 March 21>

1 exp primary progressive aphasia/

2 (aphasia adj2 primary progressive).mp.

3 progressive aphasia.mp.

4 ((neurodegenerative or neurodegeneration) and aphasia).mp. (1759)

5 (PPA or SPPA or NFPPA or LPPA or lvPPA or svPPA or avPPA or PNFA or navPPA).tw.

6 ((semantic or logopenic or nonfluent or non-fluent or agrammatic) adj2 variant*).tw.

7 semantic dementia.tw.

8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7

9 transcranial direct current stimulation/

10 electrostimulation therapy/ or nerve stimulation/ or electrostimulation/

11 electrode/

12 (transcranial adj5 direct current adj5 stimulation).tw.

13 (transcranial adj5 DC adj5 stimulation).tw.

14 (transcranial adj5 electric\$ adj5 stimulation).tw.

15 (neuromodulation or NonInvasive Brain Stimulation or NIBS or TMS or rTMS or tDCS or transcranial stimulation or magnetic stimulation or electric stimulation).tw.

16 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15

17 8 and 16

- 18 (paediatric or paediatric or infant or infants or child or children\$ or childhood or neonate\$ or juvenile\$ or toddler\$.ti.
 19 (child/ or juvenile/ or exp infant/ or preschool child/ or school child/ or toddler/) not (adult/ or aged/ or middle aged/ or young adult/)
 20 18 or 19
 21 17 not 20

Database: APA PsycInfo <1806 to March Week 2 2023>

- 1 (aphasia adj2 primary progressive).mp.
 2 progressive aphasia.mp.
 3 ((neurodegenerative or neurodegeneration) and aphasia).mp.
 4 (PPA or SPPA or NFPPA or LPPA or lvPPA or svPPA or avPPA or PNFA or navPPA).tw.
 5 ((semantic or logopedic or nonfluent or non-fluent or agrammatic) adj2 variant*).tw.
 6 semantic dementia.tw.
 7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
 8 electrical stimulation/
 9 exp Electrodes/
 10 (transcranial adj5 direct current adj5 stimulation).tw.
 11 (transcranial adj5 DC adj5 stimulation).tw.
 12 (transcranial adj5 electric\$ adj5 stimulation).tw.
 13 (neuromodulation or NonInvasive Brain Stimulation or NIBS or TMS or rTMS or tDCS or transcranial stimulation or magnetic stimulation or electric stimulation).tw.
 14 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13
 15 7 and 14

CINAHL EBSCOHOST

- S16 S7 AND S15
 S15 S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14
 S14 ((TI neuromodulation OR AB neuromodulation) OR (TI "NonInvasive Brain Stimulation" OR AB "NonInvasive Brain Stimulation") OR (TI NIBS OR AB NIBS) OR (TI TMS OR AB TMS) OR (TI rTMS OR AB rTMS) OR (TI tDCS OR AB tDCS) OR (TI "transcranial stimulation" OR AB "transcranial stimulation") OR (TI "magnetic stimulation" OR AB "magnetic stimulation") OR (TI "electric stimulation" OR AB "electric stimulation"))
 S13 ((TI transcranial OR AB transcranial) N5 (TI electric? OR AB electric?) N5 (TI stimulation OR AB stimulation))
 S12 ((TI transcranial OR AB transcranial) N5 (TI "direct current" OR AB "direct current") N5 (TI stimulation OR AB stimulation))
 S11 (MH "Electric Stimulation+")
 S10 (MH "Electrodes+")
 S9 (MH "Transcranial Direct Current Stimulation") OR (MH "Transcranial Magnetic Stimulation")
 S8 (MH "Transcranial Direct Current Stimulation") OR (MH "Transcranial Magnetic Stimulation")
 S7 S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6
 S6 (TI "semantic dementia" OR AB "semantic dementia")
 S5 (((TI semantic OR AB semantic) OR (TI logopedic OR AB logopedic) OR (TI nonfluent OR AB nonfluent) OR (TI agrammatic OR AB agrammatic)) N2 (TI variant* OR AB variant*))
 S4 (TI PPA OR AB PPA) OR (TI SPPA OR AB SPPA) OR (TI NFPPA OR AB NFPPA) OR (TI LPPA OR AB LPPA) OR (TI lvPPA OR AB lvPPA) OR (TI svPPA OR AB svPPA) OR (TI avPPA OR AB avPPA) OR (TI PNFA OR AB PNFA) OR (TI navPPA OR AB navPPA))
 S3 TX ((neurodegenerative OR neurodegeneration) AND aphasia)
 S2 TX "progressive aphasia"
 S1 TX (aphasia N2 "primary progressive")

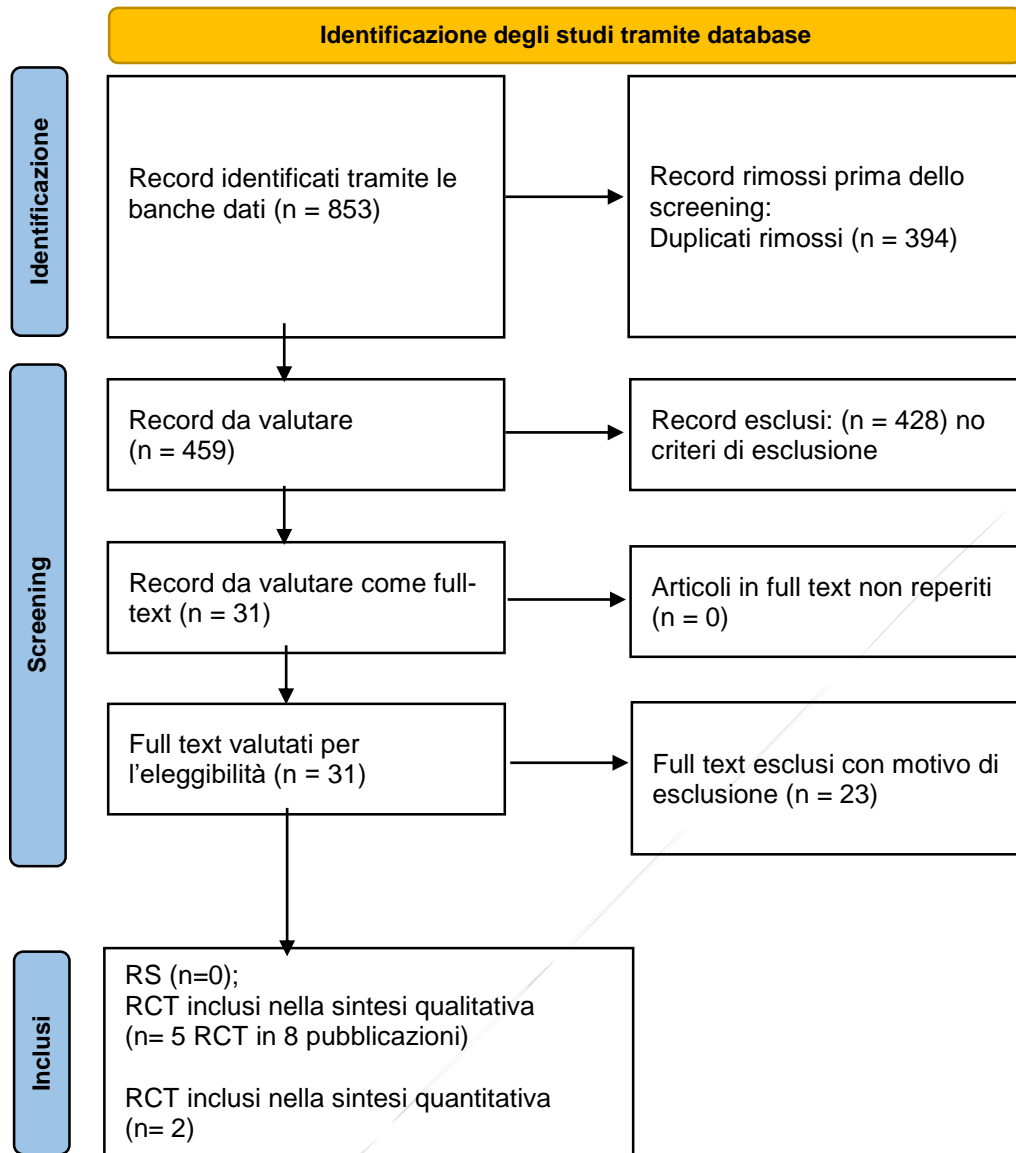
Web of Science

1: TS=(aphasia NEAR/2 "primary progressive") OR TS="progressive aphasia" OR TS=((neurodegenerative OR neurodegeneration) AND aphasia) OR TS=(PPA OR SPPA OR NFPPA OR LPPA OR lvPPA OR svPPA OR avPPA OR PNFA OR navPPA) OR TS=((semantic OR logopedic OR nonfluent OR agrammatic) NEAR/2 variant*) OR TS="semantic dementia"

2: (((((((TS=("Electric Stimulation Therapy")) OR TS=("Electric Stimulation")) OR TS=(Electrodes)) OR TS=((transcranial NEAR/5 "direct current" NEAR/5 stimulation))) OR TS=((transcranial NEAR/5 DC NEAR/5 stimulation))) OR TS=((transcranial NEAR/5 electric* NEAR/5 stimulation))) OR TS=((tDCS OR A-tDCS OR C-tDCS OR S-tDCS OR electrode? OR anode OR anodes OR anodal OR cathode OR cathodes OR cathodal))) OR TS=("transcranial magnetic stimulation")) OR TS=((neuromodulation OR "NonInvasive Brain Stimulation" OR NIBS OR TMS OR rTMS OR tDCS OR "transcranial stimulation" OR "magnetic stimulation" OR "electric stimulation"))

3: #1 AND #2

Appendice 4.3. Fig. 1 Processo di selezione degli studi – Revisioni sistematiche e studi RCT



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Tabella 4: PICO 4 Studi esclusi con motivazione

Riferimento bibliografico	Motivazioni
Banovic S, Sinanovic O. Speech and language abilities of persons with frontotemporal dementia. <i>Psychiatria Danubina</i> . 2021;33.	Tipo di disegno di studio e intervento non compresi nei criteri di inclusione
de Aguiar V, Zhao Y, Faria A, Ficek B, Webster KT, Wendt H, et al. Brain volumes as predictors of tDCS effects in primary progressive aphasia. <i>Brain and Language</i> . 2020;200:104707.	Tipo di obiettivo e tipo di esiti non compresi nei criteri di inclusione (pubblicazione secondaria NCT020606422)
Coemans S, Struys E, Vandenborre D, Wilssens I, Engelborghs S, Paquier P, Tsapkini K, Keulen S. A Systematic Review of Transcranial Direct Current Stimulation in Primary Progressive Aphasia: Methodological Considerations. <i>Front Aging Neurosci</i> . 2021 Oct 7;13:710818. doi: 10.3389/fnagi.2021.710818.	Revisione narrativa non sistematica
Cotelli M, Adenzato M, Cantoni V, Manenti R, Alberici A, Enrici I, Benussi A, Dell'Era V, Bonetta E, Padovani A, Borroni B. Enhancing theory of mind in behavioural variant frontotemporal dementia with transcranial direct current stimulation. <i>Cogn Affect Behav Neurosci</i> . 2018 Dec;18(6):1065-1075. doi: 10.3758/s13415-018-0622-4.	Tipo di popolazione e intervento non compresi nei criteri di inclusione
Cotelli M, Manenti R, Alberici A, Brambilla M, Cosseddu M, Zanetti O, Miozzo A, Padovani A, Miniussi C, Borroni B. Prefrontal cortex rTMS enhances action naming in progressive non-fluent aphasia. <i>Eur J Neurol</i> . 2012 Nov;19(11):1404-12. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03699.x.	Tipo di disegno di studio e confronto non compresi nei criteri di inclusione
Cotelli M, Manenti R, Ferrari C, Gobbi E, Macis A, Cappa SF. Effectiveness of language training and non-invasive brain stimulation on oral and written naming performance in Primary Progressive Aphasia: A meta-analysis and systematic review. <i>Neurosci Biobehav Rev</i> . 2020;108:498-525.	RS che include studi con tipo di disegno che non rientra nei criteri di inclusione e dati non utilizzabili.
Croot K. Treatment for lexical retrieval impairments in primary progressive aphasia: A research update with implications for clinical practice. <i>Semin Speech Lang</i> . 2018;39(3):242-56.	Revisione narrativa non sistematica
Faltinsen E, Todorovac A, Staxen Bruun L, Hróbjartsson A, Gluud C, Kongerslev MT, Simonsen E, Storebø OJ. Control interventions in randomised trials among people with mental health disorders. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2022 Apr 4;4(4):MR000050. doi: 10.1002/14651858.MR000050.pub2.	RS con obiettivo e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
Herrmann O, Ficek B, Webster KT, Frangakis C, Spira AP, Tsapkini K. Sleep as a predictor of tDCS and language therapy outcomes. <i>Sleep</i> . 2022;45(3).	Tipo di obiettivo e tipo di esiti non compresi nei criteri di inclusione (pubblicazione secondaria NCT020606422)

Hosseini M, McConathey EM, Ungrady M, Grossman M, Coslett HB, Hamilton RH. Proceedings #10: transcranial Direct Current Stimulation Mediates Improvements in Verbal Fluency for Patients with Primary Progressive Aphasia. <i>Brain stimulation</i> . 2019;12(2):e69-e71.	Conference abstract con dati non utilizzabili
Hung J, Bauer A, Grossman M, Hamilton RH, Coslett HB, Reilly J. Semantic feature training in combination with transcranial direct current stimulation (tDCS) for progressive anomia. <i>Frontiers in Human Neuroscience</i> . 2017;11:253.	Tipo di disegno di studio non compreso nei criteri di inclusione
Margolis SA, Festa EK, Papandonatos GD, Korthauer LE, Gonsalves MA, Oberman L, et al. A pilot study of repetitive transcranial magnetic stimulation in primary progressive aphasia. <i>Brain stimulation</i> . 2019;12(5):1340-2.	Tipo di popolazione e intervento non compresi nei criteri di inclusione
McConathey EM, White NC, Gervits F, Ash S, Coslett HB, Grossman M, et al. Baseline Performance Predicts tDCS-Mediated Improvements in Language Symptoms in Primary Progressive Aphasia. <i>Front Hum Neurosci</i> . 2017;11:347.	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione
Nissim NR, Moberg PJ, Hamilton RH. Efficacy of Noninvasive Brain Stimulation (tDCS or TMS) Paired with Language Therapy in the Treatment of Primary Progressive Aphasia: An Exploratory Meta-Analysis. <i>Brain sciences</i> . 2020;10(9).	RS che include studi con tipo di disegno che non rientra nei criteri di inclusione e dati non utilizzabili.
Pellicciari MC, Miniussi C. Transcranial Direct Current Stimulation in Neurodegenerative Disorders. <i>J ECT</i> . 2018;34(3):193-202.	Revisione narrativa non sistematica e dati non utilizzabili
Pytel V, Cabrera-Martin MN, Delgado-Alvarez A, Ayala JL, Balugo P, Delgado-Alonso C, et al. Personalized Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Primary Progressive Aphasia. <i>J Alzheimer's disease</i> . 2021;84(1):151-67.	Tipo di intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
Roheger M, Riemann S, Grittner U, Floel A, Meinzer M. Non-pharmacological interventions for improving language and communication in people with primary progressive aphasia: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2021;2021(12):CD015067.	Protocollo di RS
Sanches C, Stengel C, Godard J, Mertz J, Teichmann M, Migliaccio R, et al. Past, Present, and Future of Non-invasive Brain Stimulation Approaches to Treat Cognitive Impairment in Neurodegenerative Diseases: Time for a Comprehensive Critical Review. <i>Front Aging Neurosci</i> .;12:578339.	Revisione narrativa non sistematica e tipo di intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione
Taylor-Rubin C, Croot K, Nickels L. Speech and language therapy in primary progressive aphasia: a critical review of current practice. <i>Expert Rev</i>	Tipo di disegno di studio e confronto non compresi nei criteri di inclusione

Neurother. 2021 Apr;21(4):419-430. doi: 10.1080/14737175.2021.1897253.	
Teichmann M, Lesoil C, Godard J, Vernet M, Bertrand A, Levy R, et al. Direct current stimulation over the anterior temporal areas boosts semantic processing in primary progressive aphasia. <i>Anna Neurol.</i> 2016;80(5):693-707.	Revisione narrativa
Tsapkini K, Webster K, Ficek BN, Desmond J, Onyike C, Rapp B, et al. Transcranial direct current stimulation in primary progressive aphasia: Whom does it help? <i>Brain Stimulation.</i> 2017;10(4):e40.	Conference abstract di un trial incluso
Zhao Y, Ficek B, Webster K, Frangakis C, Caffo B, Hillis AE, et al. White Matter Integrity Predicts Electrical Stimulation (tDCS) and Language Therapy Effects in Primary Progressive Aphasia. <i>Neurorehabil Neural Repair.</i> 2021;35(1):44-57.	Tipo di obiettivo e tipo di esiti non compresi nei criteri di inclusione (pubblicazione secondaria NCT020606422)
Volkmer A, Spector A, Meitanis V, Warren JD, Beeke S. Effects of functional communication interventions for people with primary progressive aphasia and their caregivers: a systematic review. <i>Aging & mental health.</i> 2020;24(9):1381-93.	RS che include studi con intervento e confronto che non rientrano nei criteri di inclusione



Appendice 4.4. Sintesi delle caratteristiche degli studi inclusi

Studio, Paese	Intervento/Controllo (n randomizzati)	Tipo intervento (Intensità e n° sessioni)	follow up	Setting	Partecipanti	età media (SD)/range/mediana [IQR]; maschi (%)
Cotelli et al.,2014 ¹ Italia	tDCS anodica + intervento computerizzato per anomia (ICAT) (n=8); Placebo tDCS + intervento computerizzato per anomia (ICAT) (n=8).	tDCS: stimolazione di 2 mA per 25 minuti corteccia prefrontale dorso-laterale (DLPFC) per 2 settimane 5 volte/sett; Placebo (Sham): stimolazione interrotta dopo 10 secondi e riattivata gli ultimi 10 secondi per 2 settimane 5volte/sett	2 settimane post-trattamento follow-up 12 settimane	Univeritario-ospedaliero	pazienti con PPA variante agrammatica	Età Totale: 66,9 (8,2); tDCS: 63,4 (6,8); Placebo: 70,4 (6,8) Maschi (%) Totale: 37% tDCS: 37% Placebo: 37%
Harris et al.,2019 ² Canada, Stati Uniti	tDCS anodica + oral/written naming (adattamento spell-study-spell procedure (n=11); sham + oral/written naming (n=11).	tDCS: stimolazione 2mA per 20 min del giro frontale inferiore sn (IFG), la terapia linguaggio inizia con stimolazione continua per 45-50 min per 15 sessioni; Sham: stimolazione sensazione cutanea per 30 sec	follow-up: 2 mesi	NR	pazienti con PPA (Gorno-Tempini 2011): n=6 variante semantica, n=10 variante agrammatica fluente/non fluente; n=6 varinate logopenica	Età Totale: 66,9 (7,5); tDCS: 64,1 (8,4); Placebo: 69,6 (5,7) Maschi (%) Totale: 50% tDCS: 45,5% Sham: 54,5%
Roncero et al.,2019 ³ Canada	tDCS corteccia parieto-temporale + picture naming (n=9);	tDCS: stimolazione 2mA per 30 min corteccia parieto-temporale o corteccia	post-trattamento, 6 settimane e 12 settimane	Ospedaliero	pazienti con PPA non-fluente (n=10), PPA	Età: 65,7 anni; 50% maschi

	tDCS corteccia prefrontale dorso-laterale + picture naming (n=9); Sham + picture naming (n=9) Totale analizzati n=12	prefrontale dorso-laterale Terapia linguaggio: 2 ore di cui 30 min durante stimolazione in 10 sessioni per 3 settimane			logopenica (n=10), PPA semantica (n=7)	
Tsapkini et al.,2014 ⁴ Stati Uniti	Within corss-over: tDCS+Terapia del linguaggio Sham+Terapia del linguaggio (n=6)	tDCS: stimolazione 2mA per 20 minuti giro frontale inferiore(IFG) sinistro. Terapia del linguaggio: Spell-study-spell + un paradigma di denominazione orale e scritta su set di parole individuali, trattate e non trattate.	post-trattamento (2 sett, 2 mesi	Clinico	pazienti PPA (n=6): non-fluente PPA (n=2), logopenic PPA (n=4)	Età: NR 50% maschi
NCT02606422 Tsapkini et al.,2018 ⁵ Stati Uniti	tDCS+Terapia del linguaggio (n=20): Sham+Terapia del linguaggio (n=16)	tDCS: stimolazione 2mA per 20 minuti giro frontale inferiore(IFG) sinistro. Terapia del linguaggio: Spell-study-spell + un paradigma di denominazione orale e scritta su set di parole individuali, trattate e non trattate.	post-trattamento, 2 sett,imane 2 mesi	NR	PPA non-fluente (n=14); logopenica (n=12), semantica (n=10)	Età: Tot: 68,2 anni; tDCS: 66,45 anni; sham: 70,06 anni. Maschi (%) Tot: 55,6%; tDCS: 55%; sham: 56,2%

Ficek et al.,2018*	tDCS+Terapia del linguaggio (n=12) Sham+Terapia del linguaggio (n=12)	tDCS: stimolazione 2mA per 20 minuti giro frontale inferiore(IFG) sinistro. Terapia del linguaggio: Spell-study-spell + un paradigma di denominazione orale e scritta su set di parole individuali, trattate e non trattate.	post-trattamento	NR	tDCS PPA logopenica (n=5), non-fluente (n=3) semantica (n=4); Sham PPA logopenica (n=3), non-fluente (n=5), non-fluente (n=4)	Età: Tot: 67,2 anni; tDCS: 65,2 anni; sham: 69,1 anni Maschi (%): Tot: 54,2% tDCS: 58,3%; sham: 50%
Fenner et al.,2019 (NCT02606422)*	tDCS+ Terapia del linguaggio su verbi (n=5): Sham+Terapia del linguaggio su verbi (n=6)	tDCS: stimolazione 2mA per 20 minuti firo frontale inferiore(IFG) sinistro. Terapia del linguaggio: Spell-study-spell + un paradigma di denominazione scritta su set di verbi individuali, trattate e non trattate. Al partecipante veniva mostrato un verbo raffigurato sul computer, gli veniva chiesto di nominarlo oralmente e poi di scriverlo.	post-tratt, 2 sett, 2 mesi	NR	PPA logopenica (n=5), non-fluente (n=6)	Età: Tot: tDCS: 67,6 anni; sham: 70,5 anni Maschi (%) Tot: 63,6%; tDCS: 60% sham: 66,7%
De Aguiar 2020a*	Fase 1 cross-over	tDCS: stimolazione 2mA per 20 minuti giro	post-tratt, 2 sett, 2 mesi	NR	tDCS. PPA logopenica	Età Tot: 67,68 anni;

	tDCS+Terapia del linguaggio (n=21): Sham+Terapia del linguaggio (n=19)	frontale inferiore(IFG) sinistro. Terapia del linguaggio: Spell-study-spell + un paradigma di denominazione orale e scritta su set di parole individuali, trattate e non trattate o solo spell therapy			(n=9), non-fluente (n=7), semantica (n=5) Sham: PPA logopenica (n=8), non-fluente (n=8), semantica (n=3)	tDCS: 66,6 anni; sham: 69,4 anni Maschi (%) Tot: 55%; tDCS: 57,1% sham: 52,6%
--	---	---	--	--	---	---

*: pubblicazione secondarie NCT050606422

Bibliografia

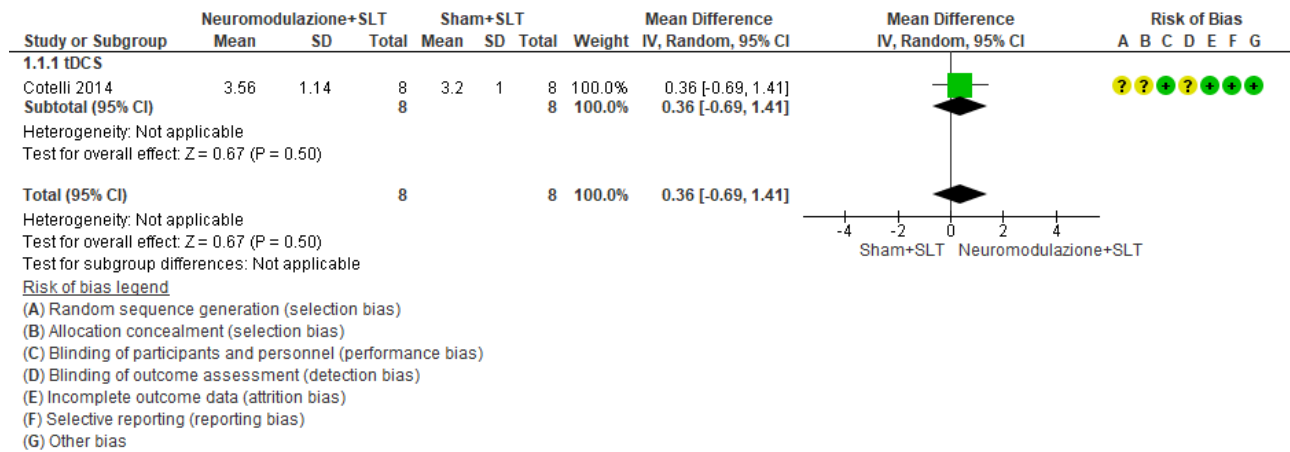
1. Cotelli M, Manenti R, Petesi M, Brambilla M, Cosseddu M, Zanetti O, et al. Treatment of primary progressive aphasias by transcranial direct current stimulation combined with language training. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014;38(1):799-808.
2. Harris AD, Wang Z, Ficek B, Webster K, Edden RA, Tsapkini K. Reductions in GABA following a tDCS-language intervention for primary progressive aphasia. *Neurobiology of aging*. 2019;79:75-82.
3. Roncero C, Service E, De Caro M, Popov A, Thiel A, Probst S, Chertkow H. Maximizing the Treatment Benefit of tDCS in Neurodegenerative Anomia. *Front Neurosci*. 2019 Nov 22;13:1231. doi: 10.3389/fnins.2019.01231.
4. Tsapkini K, Frangakis C, Gomez Y, Davis C, Hillis AE. Augmentation of spelling therapy with transcranial direct current stimulation in primary progressive aphasia: Preliminary results and challenges. *Aphasiology*. 2014;28(8/9):1112-30.
5. Tsapkini K, Webster KT, Ficek BN, Desmond JE, Onyike CU, Rapp B, et al. Electrical brain stimulation in different variants of primary progressive aphasia: A randomized clinical trial. *Alzheimer's & dementia (New York, N Y)*. 2018;4:461-72. NCT02606422
- de Aguiar V, Zhao Y, Ficek BN, Webster K, Rofes A, Wendt H, Frangakis C, Caffo B, Hillis AE, Rapp B, Tsapkini K. Cognitive and language performance predicts effects of spelling intervention and tDCS in Primary Progressive Aphasia. *Cortex*. 2020 Mar;124:66-84. doi: 10.1016/j.cortex.2019.11.001. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31838450; PMCID: PMC7060828.
- Ficek BN, Wang Z, Zhao Y, Webster KT, Desmond JE, Hillis AE, Frangakis C, Vasconcellos Faria A, Caffo B, Tsapkini K. The effect of tDCS on functional connectivity in primary progressive aphasia. *Neuroimage Clin*. 2018 May 21;19:703-715. doi: 10.1016/j.nicl.2018.05.023. Erratum in: *Neuroimage Clin*. 2019;22:101734.
- Fenner AS, Webster KT, Ficek BN, Frangakis CE, Tsapkini K. Written Verb Naming Improves After tDCS Over the Left IFG in Primary Progressive Aphasia. *Front Psychol*. 2019 Jun 12;10:1396. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01396.

Appendice 4.5. Valutazione dei rischi di bias degli studi inclusi nella sintesi quantitativa

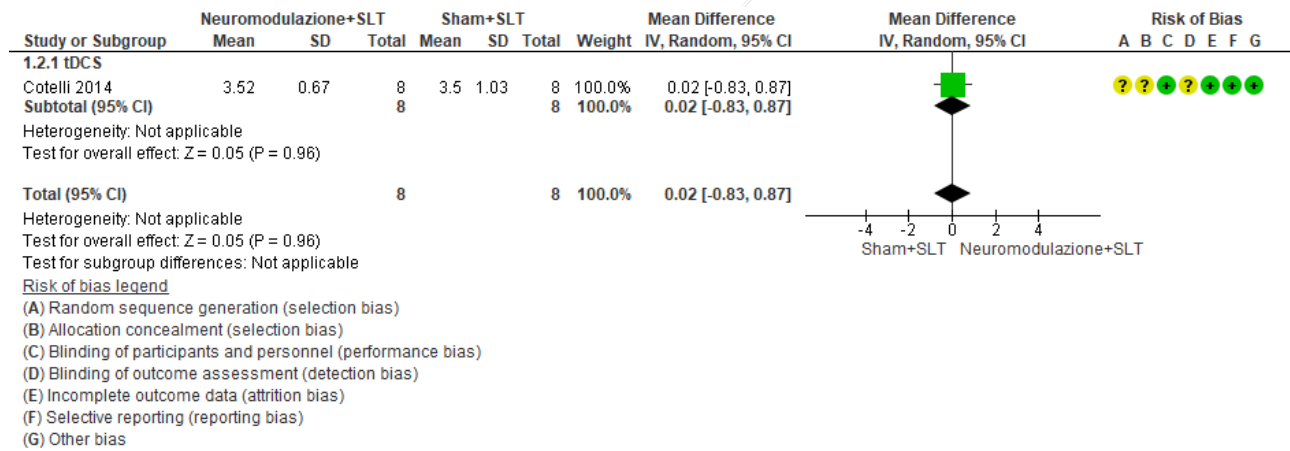
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cotelli 2014	?	?	+	?	+	+	+
Harris 2019	?	?	+	+	-	+	+

Appendice 4.6. Forest plot

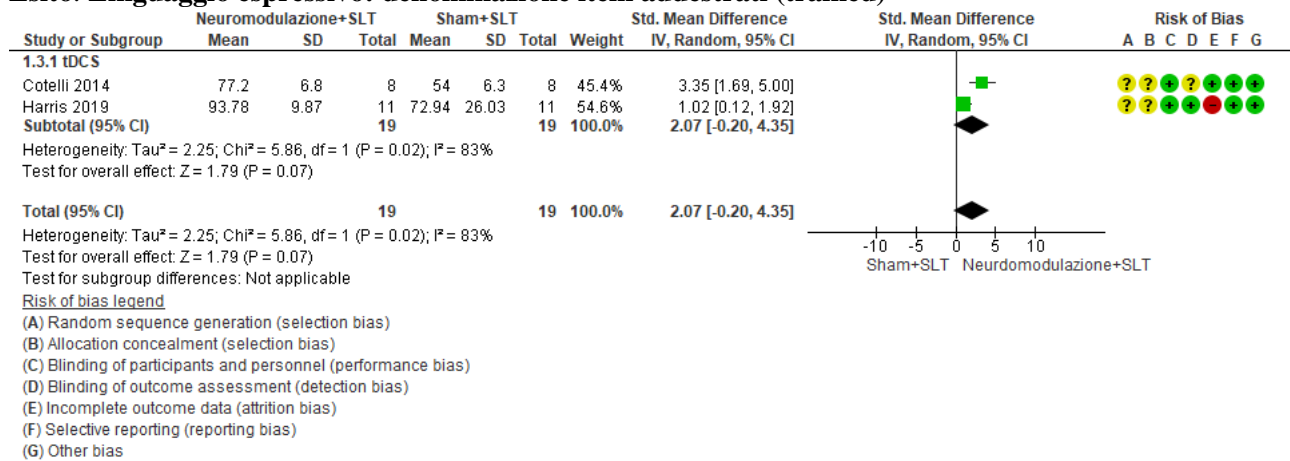
Esito: Comunicazione funzionale



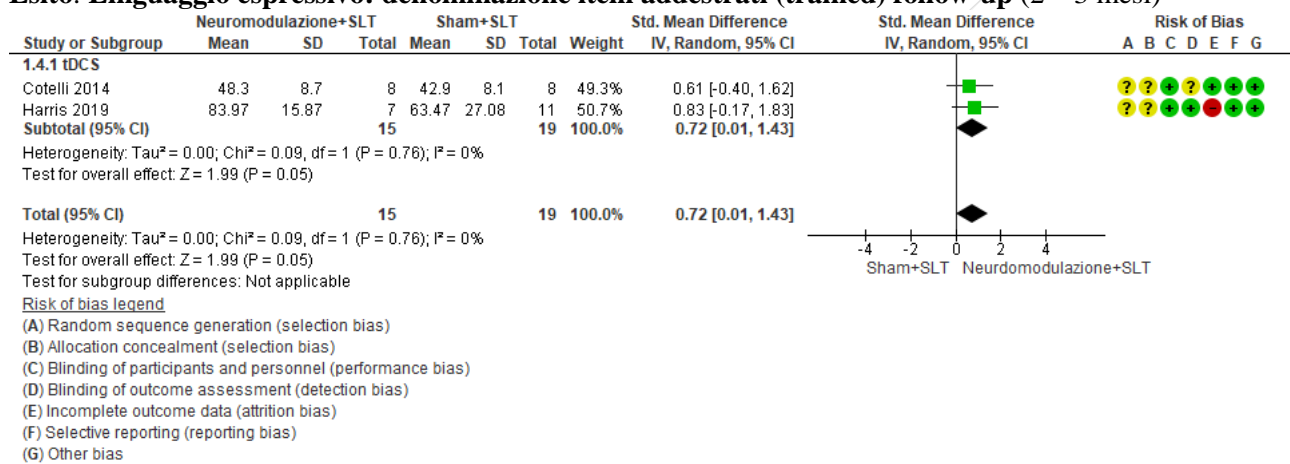
Esito: Comunicazione funzionale follow-up (3 mesi)



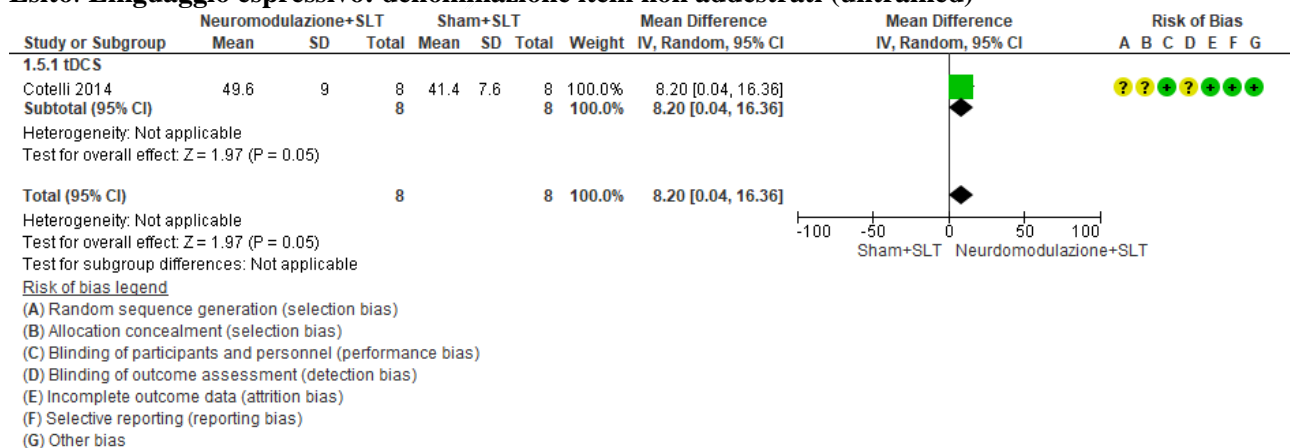
Esito: Linguaggio espressivo: denominazione item addestrati (trained)



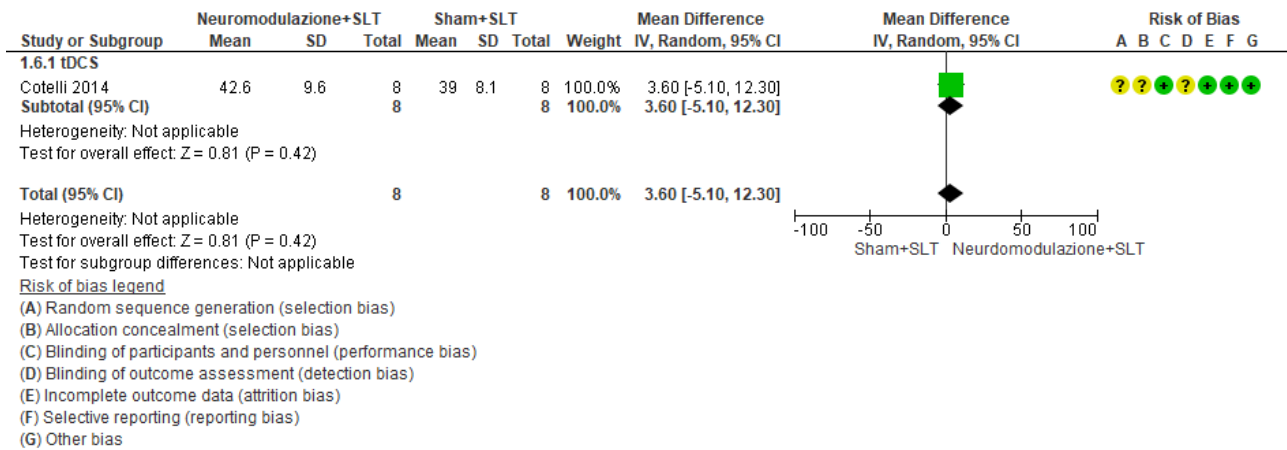
Esito: Linguaggio espressivo: denominazione item addestrati (trained) follow-up (2 – 3 mesi)



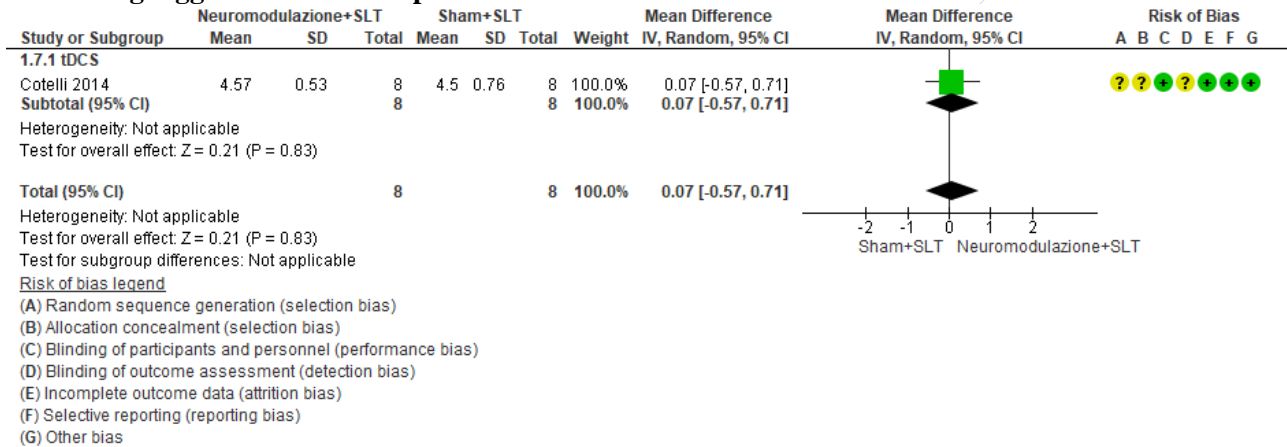
Esito: Linguaggio espressivo: denominazione item non addestrati (untrained)



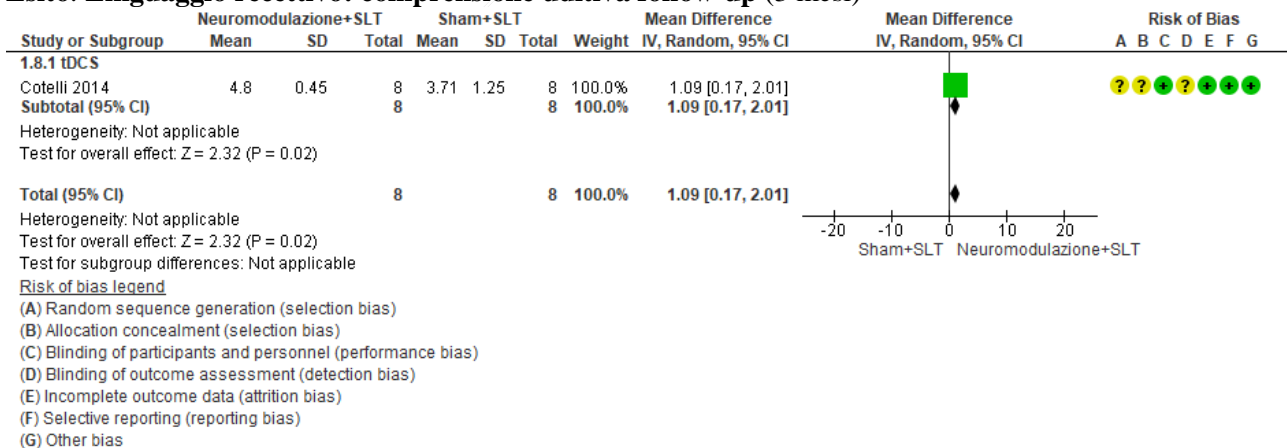
Esito: Linguaggio espressivo: denominazione item non addestrati (untrained) follow-up (3 mesi)



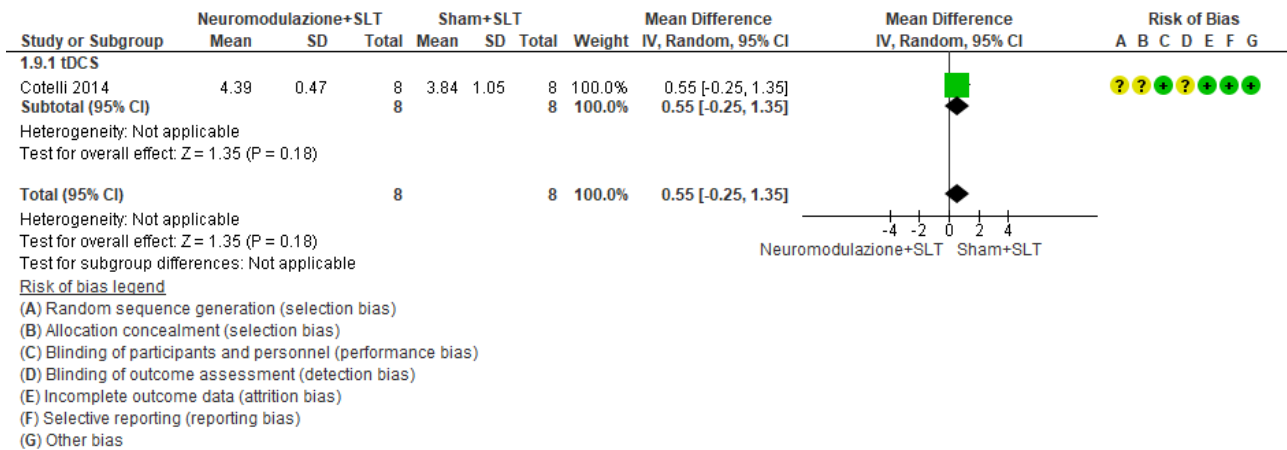
Esito: Linguaggio recettivo: comprensione uditiva



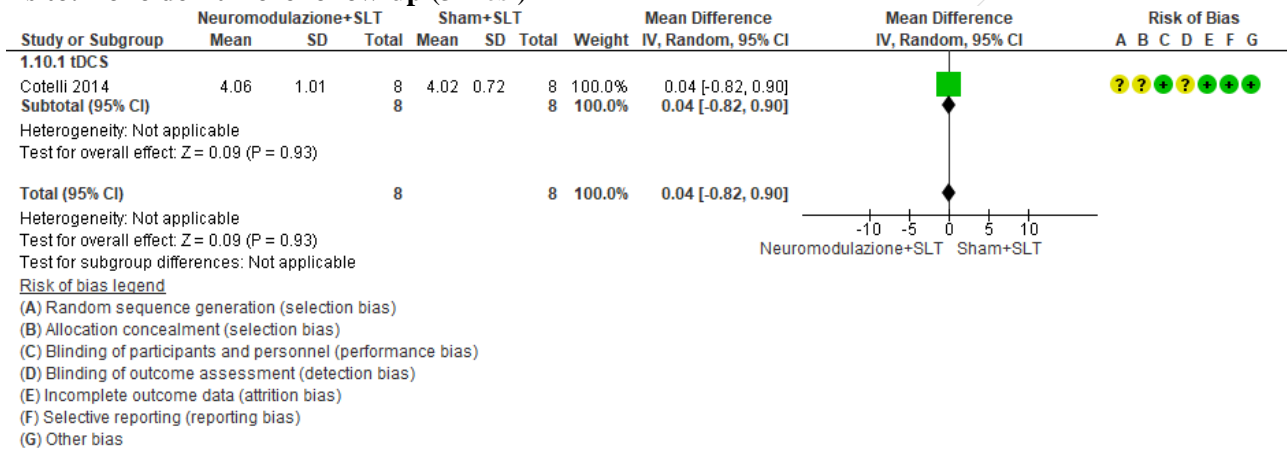
Esito: Linguaggio recettivo: comprensione uditiva follow-up (3 mesi)



Esito: Tono dell'umore



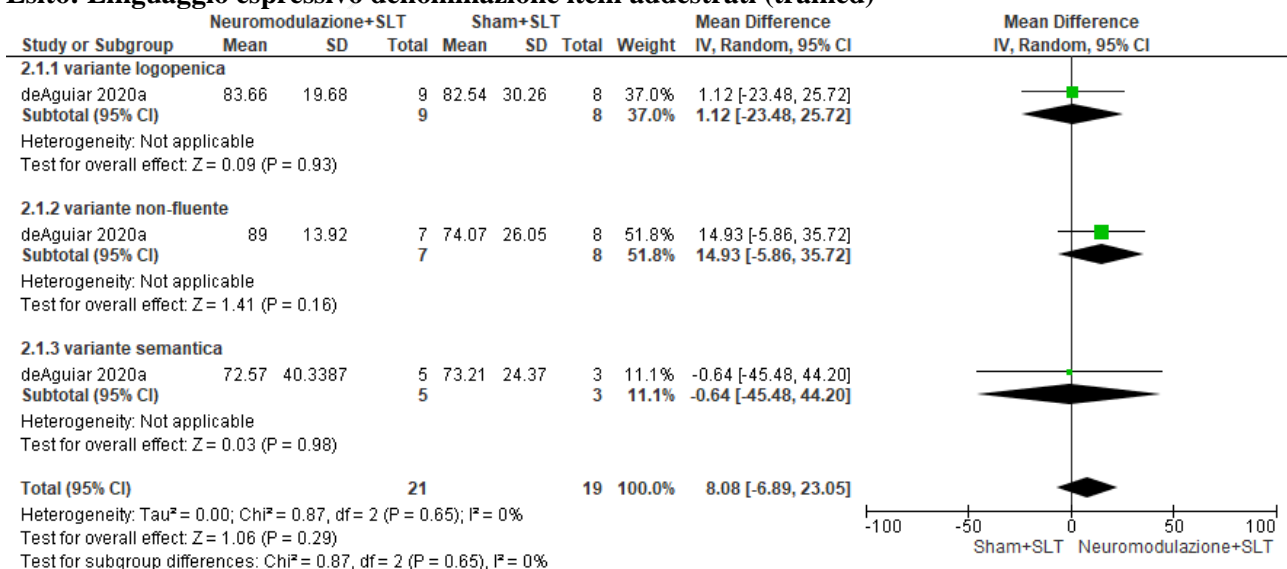
Esito: Tono dell'umore follow-up (3 mesi)



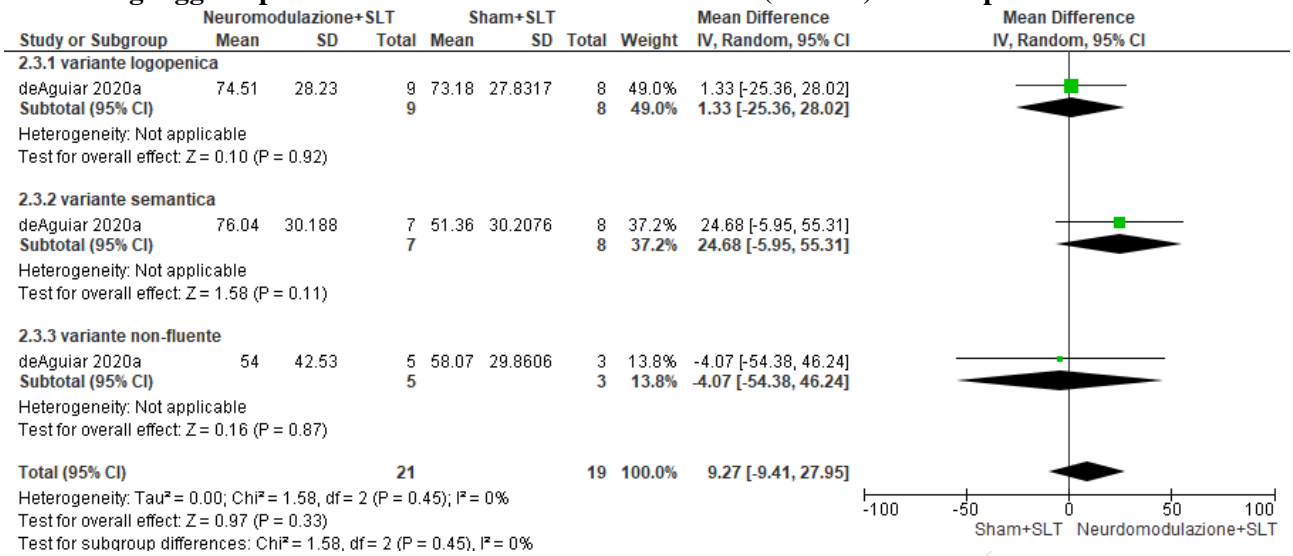
Analisi di sottogruppi.

Sottogruppo: Variante Afasia Progressiva.

Esito: Linguaggio espressivo denominazione item addestrati (trained)



Esito: Linguaggio espressivo denominazione item addestrati (trained) follow-up 2 mesi



Appendice 4.7. GRADE Evidence Profile.

Autore/i: Fabio Cruciani, Zuzana Mitrova, Rosella Saulle, Simona Vecchi

Domanda: Il trattamento con neuromodulazione non invasiva (tDCS) in combinazione con il trattamento logopedico rispetto al solo trattamento logopedico in pazienti con afasia progressiva

Setting: outpatient e inpatient

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	trattamento con neuromodulazione non invasiva in combinazione con il trattamento logopedico	solo trattamento logopedico	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Comunicazione funzionale (valutato con SAQOL – communication)

1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	molto serio ^b	nessuno	8	8	-	MD 0.36 SD maggior (0.69 inferiore a 1.41 maggiore)	⊕○○ Molto bassa	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	---	---	---	---	--------------------	---------

Comunicazione funzionale (follow-up: 3 mesi valutato con SAQOL – communication)

1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	molto serio ^b	nessuno	8	8	-	MD 0.02 SD maggior (0.83 inferiore a 0.87 maggiore)	⊕○○ Molto bassa	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	---	---	---	---	--------------------	---------

Linguaggio espressivo: Denominazione - trained (valutato con: % parole corrette, % corretta lettera-suono di parole)

2 ^{1,2}	studi randomizzati	serio ^c	molto serio ^d	non importante	molto serio ^b	nessuno	19	19	-	SMD 2.07 maggior (0.2 inferiore a 4.35 maggiore)	⊕○○ Molto bassa	CRITICO
------------------	--------------------	--------------------	--------------------------	----------------	--------------------------	---------	----	----	---	--	--------------------	---------

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	trattamento con neuromodulazione non invasiva in combinazione con il trattamento logopedico	solo trattamento logopedico	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Linguaggio espressivo: Denominazione trained (follow up: intervallo 2 mesi a 3 mesi; valutato con: % parole corrette, % corretta lettera-suono di parole)

2 ^{1,2}	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	molto serio ^e	nessuno	15	19	-	SMD 0.72 maggior iore (0.01 maggiore a 1.43 maggiore)	⊕○ ○○ Molto bassa	CRITICO
------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	----	----	---	---	-------------------------	---------

Linguaggio espressivo: Denominazione - untrained (valutato con: % parole corrette)

1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	molto serio ^b	nessuno	8	8	-	MD 8.2 SD maggior iore (0.04 maggiore a 16.36 maggiore)	⊕○ ○○ Molto bassa	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	---	---	---	---	-------------------------	---------

Linguaggio espressivo: Denominazione untrained (follow up: 3 mesi; valutato con: % parole corrette)

1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	molto serio ^b	nessuno	8	8	-	MD 3.6 SD maggior iore (5.1 inferiore a 12.3 maggiore)	⊕○ ○○ Molto bassa	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	---	---	---	--	-------------------------	---------

Linguaggio recettivo: comprensione uditiva (valutato con: Speech Questionnaire - Comprehension)

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	trattamento con neuromodulazione non invasiva in combinazione con il trattamento logopedico	solo trattamento logopedico	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	molto serio ^b	nessuno	8	8	-	MD 0.07 maggiore (0.57 inferiore a 0.71 maggiore)	⊕○ ○○ Molto bassa	CRITICO

Linguaggio recettivo: comprensione uditiva (follow up: 3 mesi; valutato con: Speech Questionnaire - Comprehension)

1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	molto serio ^c	nessuno	8	8	-	MD 1.09 maggiore (0.17 maggiore a 2.01 maggiore)	⊕○ ○○ Molto bassa	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	---	---	---	---	-------------------------	---------

Tono dell'umore (valutato con: SAQOL - Psychosocial/Mood)

1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	molto serio ^b	nessuno	8	8	-	MD 0.55 maggiore (0.25 inferiore a 1.35 maggiore)	⊕○ ○○ Molto bassa	IMPORTANTE
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	---	---	---	--	-------------------------	------------

Tono dell'umore (follow up: 3 mesi; valutato con: SAQOL - Psychosocial/Mood)

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	trattamento con neuromodulazione non invasiva in combinazione con il trattamento logopedico	solo trattamento logopedico	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	molto serio ^b	nessuno	8	8	-	MD 0.04 maggiore (0.82 inferiore a 0.9 maggiore)	⊕○ ○○ Molto bassa	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

- Abbassato di un livello per rischio di bias perchè lo studio era a rischio non chiaro per i bias di selezione e per la cecità dei valutatori di esito
- Abbassato di due livelli per dimensione campionaria molto bassa (<50) e ampio intervallo di confidenza
- Abbassato di un livello per rischio di bias perchè entrambi gli studi erano a rischio non chiaro per i bias di selezione, 1 studio era a rischio non chiaro per la cecità dei valutatori di esito e 1 studio era ad alto rischio per l'incompletezza dei dati per gli esiti.
- Abbassato di due livelli per elevata eterogeneità I²:83%
- Abbassato di due livelli per dimensione campionaria molto bassa (<50)

Bibliografia

- Cotelli, Maria, Manenti, Rosa, Petesi, Michela, Brambilla, Michela, Cosseddu, Maura, Zanetti, Orazio, Miniussi, Carlo, Padovani, Alessandro, Borroni, Barbara. Treatment of primary progressive aphasia by transcranial direct current stimulation combined with language training. *Journal of Alzheimer's Disease*; 2014.
- Harris, Ashley D., Wang, Zeyi, Ficek, Bronte, Webster, Kim, Edden, Richard Ae, Tsapkini, Kyra. Reductions in GABA following a tDCS-language intervention for primary progressive aphasia. *Neurobiology of aging*; 2019.

Appendice 5

ESITO DELLE REVISIONI ESTERNE

Si allegano i commenti dei revisori. Le risposte sono state integrate nel documento o, quando non integrabili, sono elencate nel documento allegato.

Prof Gianfranco Denes
Specialista in Neurologia
Via Seminario 233
5122 Padova
Email: denes@unive.it
Tel:++039 049 651350 3403618943

Padova, 23 settembre 2023

PARERE SULLE LINEEE GUIDA PER LA RIABILITAZIONE DISTURBI AFASICI

Quesito 1 : d'accordo, ma non mi pare sia stata pienamente considerata la gravità iniziale del deficit linguistico, la durata del trattamento (intensivo vs standard), e l'importanza di controlli ripetuti sull'evoluzione del quadro..

Eguale importante considerare la preparazione del terapeuta, se specialista nel trattamento dei deficit linguistici, piuttosto che fonetico- articolatorio. Da considerare inoltre le informazioni ai caregiver sulla natura del deficit e la comunicazione con la persona affetta da afasia

Quesito 2: d'accordo, ma con modalità differenti: terapia standard o esercizi a domicilio indicati dal terapeuta con controlli periodici su aderenza al trattamento e risultati.

Quesito 3: d'accordo, ma sottolineare che i risultati riguardano solo il miglioramento del processo di denominazione, certamente il più facile da rilevare. Da tenere conto che il numero di persone sottoposte a trattamento è ancora insufficiente per una risposta definitiva e che le risorse (dove effettuare il trattamento) sono ancora più scarse

quesito 4: d'accordo ma come sopra pochi dati disponibili. Considerare che il processo degenerativo continua nel tempo interferendo sull'efficacia ed eventuale miglioramento ottenuto dalla terapia.

Gianfranco Denes



Commenti e Suggerimenti sulle

Linee Guida per la Valutazione e la Riabilitazione dell'Afasia nel paziente con ictus e nel paziente con Afasia Progressiva

Innanzitutto mi complimento per il vasto, profondo e articolato lavoro svolto dai componenti della Commissione multi-societaria per giungere alla composizione di questo documento. Sono rimasta particolarmente colpita dall'imponente lavoro di revisione critica della letteratura riportato nelle 150 pagine circa della Seconda Parte che dimostrano indiscutibilmente l'alta qualità dell'approfondimento condotto su ognuno degli aspetti discussi e riassunti nella Prima Parte, ciò che rende le conclusioni riportate attendibili e fondate su solide basi. Tenuto conto della lunga e costruttiva storia delle nostre Società Scientifiche dagli anni '70 a oggi, e di quella di non poche Associazioni, vedo in queste Linee Guida uno dei traguardi di alto profilo che testimoniano l'impegno di tantissimi colleghi appartenenti alle numerose professionalità coinvolte che hanno via via operato per costruire a favore dei nostri pazienti percorsi terapeutici e riabilitativi efficaci e basati sull'evidenza.

Ciò premesso mi permetto di riportare alcuni suggerimenti, in qualche modo migliorativi, per rendere, se possibile, questo documento ancora più esaustivo.

1. A proposito del **Setting di Trattamento**, segnalerei la necessità di dare spazio sistematico alla **Terapia Domiciliare** come integrazione alle sedute logopediche formali. Le motivazioni principali sono che sappiamo che il numero di ore di trattamento logoterapico settimanale, soprattutto in regime ambulatoriale, sono largamente insufficienti e possono essere prorogate per un periodo complessivo quasi sempre carente. Ciò, nonostante sia ampiamente dimostrato che il trattamento logoterapico è in grado di produrre miglioramenti. Nella pratica corrente numerosi riabilitatori, (logopedisti in primis) hanno ritenuto da tempo indispensabile predisporre esercizi personalizzati da far eseguire a domicilio (o da parte della persona afasica, se in grado, o con la collaborazione di un familiare) per accelerare/incrementare/consolidare il processo di recupero del linguaggio, preparando dei "quaderni" spesso messi a punto dai logopedisti personalizzati per il singolo afasico. Sarebbe tra l'altro opportuno verificare, con uno studio ad hoc, se il recupero del linguaggio sia in qualche modo più rapido e ampio associando sistematicamente questa modalità di quotidiano accompagnamento domiciliare, rispetto a quanto può verificarsi in un gruppo di afasici che usufruiscono del solo trattamento logoterapico formale. Assolutamente condivise la Conclusioni riportate a pagina 12-13.
2. A pagina 13 viene premesso che nel documento si farà riferimento **solamente alle Afasie secondarie a Ictus e alle Afasie Primarie Progressive**. Questa premessa mi trova in disaccordo. Se consideriamo le forme di afasia progressiva, che nonostante i trattamenti logopedici tendono a peggiorare, anche se in tempi meno rapidi rispetto a chi non può usufruire del trattamento, perché non inserire nelle Linee Guida anche i tumori cerebrali benigni o a bassa malignità. Ma soprattutto non mi trovo in accordo nell'aver escluso dalla stesura delle Linee Guida le afasie post-traumatiche, quasi sempre a decorso più favorevole rispetto a quelle secondarie a ictus e che riguardano soggetti mediamente in più giovane età. In questo secondo caso potrei supporre che l'esclusione possa essere stata determinata dal fatto che il traumatizzato cranico presenta quasi sempre, in associazione ai disturbi afasici, anche disturbi mnesici, attentivi e comportamentali, ciò che implicherebbe un trattamento

riabilitativo coinvolgente non solo il/la logopedista, ma anche un neuropsicologo. Tuttavia questa possibile motivazione sarebbe a mio parere non condivisibile, anche perché, rispetto al passato, in ogni struttura riabilitativa ormai è possibile lavorare in team.

3. **QUESITI.** Vedrei pertanto utile, per non dire necessario sulla base della finalità espressa al punto 2, inserire un QUESITO CLINICO n. 5 *relativo al miglioramento della afasia post-traumatica conseguente al solo trattamento logoterapico o associato a trattamento di altri disturbi cognitivi interferenti*

Questi tre suggerimenti nascono, oltre da quanto già sopra indicato, anche dalla consapevolezza che il consistente sforzo condotto nella preparazione e stesura del documento già ora disponibile, difficilmente sarà ripetuto a breve, per cui le integrazioni suggerite rimarrebbero escluse. Inoltre mi rendo conto che quanto richiesto porterebbe, se corrisposto, a un ritardo nella consegna finale del documento, ma nell'interesse dei pazienti ritengo opportuno inoltrare i suggerimenti.

Grazie dello straordinario lavoro che avete già svolto.

Anna Mazzucchi



Dimensione 1: OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
1. OBIETTIVI <i>Riportare gli obiettivi generali della linea guida.</i> <i>I benefici attesi devono essere specifici per la malattia/condizione oggetto della linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Obiettivi sanitari (es. prevenzione, screening, diagnosi, trattamento, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Target (es. paziente, popolazione, società) <input checked="" type="checkbox"/> Benefici o risultati attesi	p. 15 p. 13 p. 13
2. QUESITI <i>Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Popolazione target <input type="checkbox"/> Interventi o esposizioni <input checked="" type="checkbox"/> Confronti (se appropriati) <input checked="" type="checkbox"/> Outcome <input type="checkbox"/> Setting o contesto assistenziale	p. 8-10 p. 16
3. POPOLAZIONE <i>Descrivere la popolazione (es. pazienti, cittadini, etc.) a cui si applica la linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Popolazione target, genere ed età <input type="checkbox"/> Condizioni cliniche (se rilevanti) <input type="checkbox"/> Severità/stadio della malattia (se rilevante) <input type="checkbox"/> Comorbidità (se rilevanti) <input type="checkbox"/> Popolazioni escluse (se rilevanti)	p. 35

Quesiti [note]

Relativamente agli interventi nella parte del Quesito Clinico 1 e del Quesito Clinico 2, sarebbe necessario dettagliare maggiormente quali approcci clinici (ad esempio approccio funzionale, cognitivo-neurologico, "life participation", di comunicazione aumentativa alternativa etc.) in relazione al framework dell'ICF (WHO, 2001) sono risultati efficaci nei lavori citati e, se non presenti, descrivere gli la tipologia di interventi riabilitativi applicati (es. terapia individuale, terapia di gruppo, communication partner training, counseling/educazione etc.). Sarebbe utile inserirli in tabelle esplicative.

La descrizione dell'approccio e del tipo di intervento riabilitativo, è fondamentale al fine dell'implementazione della Linea Guida nella pratica clinica e delle sue implicazioni medico-legali (Legge 8 marzo 2017, n. 24 Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie).

Rispetto a quanto riportato a pagina 20, nella parte "Considerazioni per l'implementazione" del quesito clinico 1, la figura del neuropsicologo viene citata più volte come "personale specializzato" accanto alla figura del logopedista. Tuttavia, sebbene il quesito di ricerca riportato a pagina 35 (PICO) indagherà il ruolo che entrambe le figure professionali (i.e., il neuropsicologo e il logopedista) svolgono in ambito riabilitativo, dai risultati ottenuti (si veda p.36-45) emerge che solo il trattamento eseguito dal logopedista è stato indagato e risultato efficace nei lavori sperimentali. Nessuno studio riporta la figura del neuropsicologo e i trattamenti di tipo neuropsicologico.

Inoltre, Linee Guida internazionali e Position Statement delle principali società scientifiche mondiali (American Speech-Language-Hearing Association, Royal College of Speech and Language, European Speech and Language Therapy Association (ESLA), ecc) in relazione alle evidenze di letteratura, riportano solo il logopedista come figura professionale atta alla riabilitazione dei disturbi acquisiti del linguaggio.

Oltre a ciò, alla luce della normativa vigente (D.M. 14 settembre 1994, n. 742 "Regolamento concernente l'individuazione della figura e del relativo profilo professionale del logopedista", Legge 26 febbraio 1999, n. 42; Disposizioni in materia di professioni sanitarie, Legge 10 agosto 2000, n. 251; "Disciplina delle professioni sanitarie infermieristiche, tecniche, della riabilitazione, della prevenzione nonché della professione ostetrica", Decreto Ministeriale 3 novembre 1999, n. 509/99, Legge 1 febbraio 2006, n. 43; "Disposizioni in materia di professioni sanitarie infermieristiche, ostetrica, riabilitative, tecnico-sanitarie e della prevenzione e delega al Governo per l'istituzione dei relativi ordini professionali"; Legge del 11/01/2018 n. 3 -Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute), in considerazione delle implicazioni che detta Linea Guida potrebbe avere in ambito di appropriatezza e sicurezza delle cure e

diritti del cittadino a ricevere cure appropriate, come sancito dall'art 32 della nostra Costituzione, è opportuno che questo punto venga rivisto coerentemente con la letteratura analizzata dal panel secondo la metodologia dichiarata nella stessa Linea Guida. Non si intravede infatti la motivazione scientifica dell'aggiunta della figura del neuropsicologo in questa parte del documento.

Rispetto al setting e al contesto assistenziale, se presenti, è utile riportare maggiori dettagli nelle considerazioni relative ai quesiti. Nello specifico se si tratta di setting ospedalieri, semiresidenziali o ambulatoriali.

Infine risulta rilevante specificare cosa si intende per cronicità, quanto tempo intercorre mediamente tra onsets di malattia e inizio della riabilitazione negli studi inclusi.

Questo potrebbe essere utile per gli stakeholder a diverso livello (politico-sanitarie, aziendale) e nella successiva declinazione in PDTA.

Popolazione [note]

Rispetto alla popolazione, nelle appendici (pagina 35) si riporta che l'età riportata nei quesiti di ricerca è "maggiore di 18 anni". Credo possa essere utile specificarlo anche nel testo della linea guida dato che alcune patologie incluse, seppur raramente, possono colpire anche persone con età inferiore. Se il panel lo ritiene utile, può essere fatta una considerazione su un'eventuale trasferibilità delle raccomandazioni nella popolazione di età inferiore ai 18 anni considerandone la numerosità.

Questo potrebbe **Dimensione 2: COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS**

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
<p>4. MEMBRI DEL GRUPPO <i>Riportare tutti i soggetti coinvolti nel processo di sviluppo della linea guida: componenti del gruppo di lavoro, professionisti coinvolti nella ricerca, selezione e valutazione delle evidenze, soggetti coinvolti nella formulazione delle raccomandazioni.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Nome e cognome <input checked="" type="checkbox"/> Professione (es. medico, ostetrico, economista) <input checked="" type="checkbox"/> Specialità (es. neurochirurgo, oncologo) <input checked="" type="checkbox"/> Istituzione di appartenenza (es. St. Peter's hospital) <input type="checkbox"/> Area geografica (es. Seattle, WA) <input type="checkbox"/> Ruolo nel gruppo che ha sviluppato la linea guida 	<p>p. 5</p>
<p>5. PUNTI DI VISTA E PREFERENZE DELLA POPOLAZIONE TARGET <i>Riportare come sono stati acquisiti punti di vista e preferenze della popolazione target e presi in considerazione i relativi outcome.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Descrizione delle strategie utilizzate per raccogliere punti di vista e preferenze di pazienti/cittadini (es. partecipazione al gruppo che ha elaborato la linea guida, revisione della letteratura su valori e preferenze) <input type="checkbox"/> Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group). <input type="checkbox"/> Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini <input type="checkbox"/> Modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni 	
<p>6. UTILIZZATORI TARGET <i>Riportare gli utilizzatori target della linea guida</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Utilizzatori target della linea guida (es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, policy maker) <input type="checkbox"/> Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire standard assistenziali, etc.) 	<p>p. 18-25</p>

Membri del gruppo [note]

Non viene specificata l'area geografica dei membri del Panel.

In considerazione dell'organizzazione del Sistema Sanitario Nazionale nella sua articolazione regionale, credo sia utile inserirlo nella tabella a pagina 5.

Nella stessa tabella, è utile indicare il ruolo di ciascun membro nello sviluppo delle linee guida.

Punti di vista e preferenze della popolazione target [note]

Nella linea guida manca tutta la parte relativa alle modalità di raccolta di opinione dei punti di vista e preferenze dei pazienti.

Inoltre sono stati inseriti nel panel come referenti dell'AITA due professionisti sanitari; credo sarebbe stato utile includere nel panel pazienti afasici o perlomeno prevedere modalità di raccolta di preferenze/punti di vista con un campione di pazienti/caregiver.

Dimensione 3: RIGORE METODOLOGICO

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
7. METODI DI RICERCA BIBLIOGRAFICA <i>Riportare la strategia utilizzata per ricercare le evidenze scientifiche.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL) <input checked="" type="checkbox"/> Range temporale (es. dal 1 gennaio 2004 al 31 marzo 2016) <input checked="" type="checkbox"/> Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, <i>subheadings</i> , etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice	p. 17 + APP. 1.1 1.2 1.3
8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE <i>Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il rationale, se opportuno.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Disegno di studio <input checked="" type="checkbox"/> Interventi (o esposizioni) <input checked="" type="checkbox"/> Confronti (se rilevante) <input checked="" type="checkbox"/> Outcome <input type="checkbox"/> Lingua di pubblicazione (se rilevante) <input checked="" type="checkbox"/> Contesto assistenziale (se rilevante)	p. 17 + APP. 1.1 1.2 1.3
9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE <i>Descrivere punti di forza e limiti delle evidenze scientifiche. Prendere in considerazione sia i singoli studi, sia le evidenze complessive da tutti gli studi. Esistono strumenti che possono facilitare il reporting di questo concetto.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Disegno degli studi inclusi <input checked="" type="checkbox"/> Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati <input checked="" type="checkbox"/> Rilevanza degli outcome primari e secondari <input checked="" type="checkbox"/> Consistenza dei risultati tra i diversi studi <input checked="" type="checkbox"/> Direzione dei risultati tra i diversi studi <input checked="" type="checkbox"/> Entità dei benefici rispetto ai rischi <input checked="" type="checkbox"/> Applicabilità al contesto assistenziale Reale	p. 19-25 + APP. 1.1 1.2 1.3
10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI <i>Descrivere i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni e le modalità con cui si è giunti alle decisioni finali. Specificare sia le aree di disaccordo, sia i metodi utilizzati per raggiungere il consenso.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. step del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, etc.) <input type="checkbox"/> Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, risultati delle procedure di voto, etc.) <input type="checkbox"/> Modalità con cui il processo ha influenzato le raccomandazioni (es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle raccomandazioni finali, allineamento tra votazioni finali e raccomandazioni, etc.)	p. 19-25



Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
11. BENEFICI E RISCHI <i>Riportare benefici, effetti avversi e rischi considerati nella formulazione delle raccomandazioni.</i>	<input type="checkbox"/> Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto <input type="checkbox"/> Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto <input type="checkbox"/> Bilancio (<i>trade off</i>) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni <input checked="" type="checkbox"/> Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni	p. 18-25
12. LEGAME ESPlicito TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI <i>Descrivere il legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Metodologia con cui il gruppo che ha elaborato la linea guida ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni <input checked="" type="checkbox"/> Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di voci bibliografiche) <input checked="" type="checkbox"/> Legame esplicito tra le raccomandazioni e le tabelle delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida	p. 18-25
13. REVISIONE ESTERNA <i>Riportare la metodologia utilizzata per la revisione esterna.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Finalità della revisione esterna (es. migliorare la qualità della linea guida, raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni, valutare applicabilità e fattibilità, disseminare le evidenze, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Metodi utilizzati per la revisione esterna (es. sistema a score, domande aperte) <input checked="" type="checkbox"/> Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali) <input type="checkbox"/> Modalità con cui le informazioni raccolte sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per formulare le raccomandazioni (es. i risultati sono stati utilizzati, o meno, per formulare le raccomandazioni finali)	p. 25 + Allegato
14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO <i>Descrivere la procedura di aggiornamento della linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Dichiarazione esplicita che la linea guida sarà aggiornata <input checked="" type="checkbox"/> Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida <input type="checkbox"/> Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la linea guida	p. 26-27

Metodi di ricerca bibliografica [note]

Nella parte della ricerca bibliografica (p.17) non viene specificato l'arco temporale della ricerca; questo si evince solo nelle appendici.

Credo sarebbe utile specificarlo anche nella prima parte.

Segnalo inoltre che recentemente è stato pubblicato il seguente lavoro “*Brady MC, Ali M, VandenBerg K, Williams LJ, Williams LR, Abo M, Becker F, Bowen A, Brandenburg C, Breitenstein C, Bruehl S, Copland DA, Cranfill TB, di Pietro-Bachmann M, Enderby P, Fillingham J, Galli FL, Gandolfi M, Glize B, Godecke E, Hawkins N, Hilari K, Hinckley J, Horton S, Howard D, Jaecks P, Jefferies E, Jesus LMT, Kambanaros M, Kang EK, Khedr EM, Kong APH, Kukkonen T, Laganaro M, Lambon Ralph MA, Laska AC, Leemann B, Leff AP, Lima RR, Lorenz A, MacWhinney B, Shisler Marshall R, Mattioli F, Maviş İ, Meinzer M, Nilipour R, Noé E, Paik NJ, Palmer R, Papathanasiou I, Patricio BF, Martins IP, Price C, Jakovac TP, Rochon E, Rose ML, Rosso C, Rubi-Fessen I, Ruitter MB, Snell C, Stahl B, Szaflarski JP, Thomas SA, van de Sandt-Koenderman M, van der Meulen I, Visch-Brink E, Worrall L, Wright HH. Complex speech-language therapy interventions for stroke-related aphasia: the RELEASE study incorporating a systematic review and individual participant data network meta-analysis. Southampton (UK): National Institute for Health and Care Research; 2022 Sep. PMID: 36223438.*” In cui sono stati inclusi 5928 pazienti.

Data l'importanza della Linea Guida, valterei con il panel l'inclusione dello stesso.

Formulazione delle raccomandazioni [note]

Nella Linea guida non viene specificato nel dettaglio il processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni, ad esempio il grado di consenso raggiunto per ciascuna raccomandazione, eventuali assenze dei membri del panel, ecc.

Di conseguenza non è chiaro come il processo abbia influenzato le raccomandazioni.

Benefici e rischi [note]

Nelle linee guida potrebbe essere riportata con maggiore dettaglio un'analisi dei benefici e dei costi. Questo potrebbe essere molto utile sia in termini di sicurezza delle cure che di programmazione sanitaria.

Procedura di aggiornamento [note]

Nella Linea Guida a pag 26/27 non sono definiti i metodi e gli strumenti utilizzati per aggiornare la Linea Guida. Potrebbe essere utile aggiungerlo o, in caso contrario, esplicitare le motivazioni del non inserimento.



Dimensione 4: CHIAREZZA ESPOSITIVA		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
15. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE E NON AMBIGUE <i>Descrivere le azioni appropriate nella specifica malattia/condizione e in gruppi di popolazione/pazienti ben definiti secondo le migliori evidenze disponibili.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Raccomandazione <input checked="" type="checkbox"/> Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (es. pazienti, cittadini, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Specifiche avvertenze o controindicazioni, se rilevanti (es. pazienti o condizioni a cui la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata) <input checked="" type="checkbox"/> Dichiarare eventuali incertezze sulle migliori opzioni terapeutiche	p. 18-25
16. OPZIONI DI GESTIONE <i>Descrivere le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione delle varie opzioni <input checked="" type="checkbox"/> Popolazione o condizione clinica più appropriata per ciascuna opzione	p. 13-25
17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI <i>Presentare le raccomandazioni più rilevanti in modo da renderle facilmente identificabili.</i>	<input type="checkbox"/> Raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come <i>flow chart</i> o algoritmi <input type="checkbox"/> Raggruppare specifiche raccomandazioni in un'unica sezione	

Identificazione delle raccomandazioni principali [note]

Come già segnalato precedentemente, al fine dell'implementazione della Linea Guida, potrebbe essere utile riportare le raccomandazioni in un box riassuntivo o presentarle in tabelle esplicative in un'unica sezione finale.



Dimensione 5: APPLICABILITÀ		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
<p>18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE <i>Descrivere fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati <input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono state ricercate le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli all'implementazione delle raccomandazioni (es. feedback dei principali <i>stakeholders</i>, sperimentazione pilota della linea guida prima di una estesa implementazione) <input checked="" type="checkbox"/> Descrizione di fattori facilitanti e ostacoli emersi dall'indagine (es. i medici di medicina generale hanno le competenze per erogare le prestazioni raccomandate; non sono disponibili sufficienti tecnologie per garantire la mammografia a tutte le donne eleggibili) <input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli hanno influenzato il processo di elaborazione della linea guida e/o la formulazione delle Raccomandazioni 	<p>P.18-25</p>
<p>19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTAZIONE <i>Fornire suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Materiali aggiuntivi per facilitare l'implementazione della linea guida. Ad esempio: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sommario dei documenti della linea guida ○ Link a checklist e algoritmi ○ Link a manuali <i>how-to</i> ○ Soluzioni collegate all'analisi degli ostacoli (vedi item 18) ○ Strumenti per potenziare i fattori facilitanti (vedi item 18) ○ Risultati di eventuali sperimentazioni pilota della linea guida 	

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE <i>Descrivere il potenziale impatto economico dell'applicazione delle raccomandazioni.</i>	<input type="checkbox"/> Tipologia d'informazioni economiche considerate (es. valutazioni economiche, costi per l'acquisto di farmaci, etc.) <input type="checkbox"/> Metodi con cui sono state ricercate le informazioni economiche (es. presenza di un economista sanitario nel gruppo di elaborazione della linea guida, utilizzo di health technology assessment reports, etc.) <input type="checkbox"/> Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche (es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure) <input type="checkbox"/> Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni	
21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO <i>Fornire gli indicatori per monitorare (audit) l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida.</i>	<input type="checkbox"/> Indicatori per valutare l'implementazione della linea guida o l'aderenza alle raccomandazioni <input type="checkbox"/> Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche <input type="checkbox"/> Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori <input type="checkbox"/> Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori	p. 26

Suggerimenti e strumenti per l'implementazione [note]

Come già segnalato precedentemente, al fine dell'implementazione della Linea Guida, potrebbe essere utile riportare le raccomandazioni in un box riassuntivo o presentarle in tabelle esplicative in un'unica sezione finale.

Implicazioni sulle risorse [note]

Nella linea guida non vengono riportate informazioni economiche relative alla valutazione e al trattamento dell'afasia.

Credo che questo punto possa essere maggiormente approfondito in relazione alla sua utilità nelle politiche sanitarie e nella definizione del fabbisogno di professionisti sanitari

Indicatori per il monitoraggio [note]

Questo punto potrebbe essere sviluppato in modo più approfondito in relazione alla sua utilità nelle politiche sanitarie e nella definizione del fabbisogno di professionisti sanitari.

Dimensione 6: INDIPENDENZA EDITORIALE		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
22. ENTE FINANZIATORE <i>Riportare l'influenza dell'ente finanziatore sui contenuti della linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento <input checked="" type="checkbox"/> Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione	p. 27
23. CONFLITTI DI INTERESSE <i>Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Tipologie di conflitti di interessi considerate <input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse <input checked="" type="checkbox"/> Descrizione dei conflitti di interesse <input checked="" type="checkbox"/> Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni	p. 27

Per ulteriori informazioni sulla AGREE Reporting Checklist, visita il sito web dell'AGREE Enterprise a: www.agreetrust.org.

RISPOSTE AI COMMENTI NON INTEGRATI NEL DOCUMENTO

Risposte a commenti Denes.

Quesito 1: sono tutti punti importanti che però non sono stati presi in considerazione dalla letteratura, come tutti gli aspetti segnalati che infatti abbiamo indicato fra le priorità per la ricerca futura.

Quesito 2: anche in questo caso le richieste non sono ricavabili dalla letteratura.

Quesito 3: anche in questo caso abbiamo sottolineato la priorità della ricerca futura.

Quesito 4: questo punto è stato sottolineato

Risposte a commenti Mazzucchi

Punto 1: purtroppo la letteratura presente non dà informazioni sul setting, né abbiamo potuto prendere in considerazione nei quesiti anche la dose e intensità del trattamento che sono sicuramente fattori rilevanti

Punto 2: si è risposto nel testo

Punto 3: sicuramente un prossimo quesito sarà quello indicato

Risposte a commenti Reverberi

Approcci clinici: si tratta di un quesito sicuramente rilevante, ma nel caso specifico ci siamo dovuti attenere a quello formulato dal panel che non poteva allo stesso tempo valutare anche il tipo di approccio.

Neuropsicologo: è stata rimossa dalle raccomandazioni la figura del neuropsicologo. Tuttavia, alcuni lavori non specificano di quale tipo di professionisti si tratti, anche se la maggior parte fa riferimento al logopedista.

Inoltre, sebbene nella maggior parte degli studi l'esecuzione del trattamento venga svolta da un logopedista, l'ideazione e la pianificazione dello stesso avviene sempre all'interno di un team multidisciplinare e prevede molto spesso contenuti sviluppati nell'ambito della ricerca neuropsicologica. Il DM 1994/742 definisce gli atti tipici della figura del logopedista in Italia, ma non sancisce la riservatezza di tali atti. Società Scientifiche come ASHA riconoscono da tempo la figura del neuropsicologo nel trattamento dell'afasia e proprio in accordo con quanto concluso nel report tecnico di ASHA

(American Speech-Language-Hearing Association) e APA (American Psychological Association) di Paul-Brown and Ricker 2003 (<https://www.asha.org/policy/tr2003-00137/#:~:text=Although%20clinical%20neuropsychologists%20and%20speech,mood%20disturbances%20and%20emotional%20functioning.>) nei riguardi della collaborazione tra le figure del logopedista e del neuropsicologo clinico,

riteniamo che: <<Attempts to separate tests and interventions into two mutually exclusive proprietary domains are destined to fail in the provision of the highest quality of service to the patient. No discipline should dictate or attempt to legislate the practice of another without getting into "restraint of trade" issues. Ultimately, the focus of collaborative efforts must be on the clinical utility of information and how professionals with complementary knowledge and skills can affect functional outcome for patients in a beneficial manner>>. Proprio questo principio, cioè offrire alle persone con afasia la migliore cura possibile, vuole essere l'obiettivo delle presenti linee guida, in pieno accordo con l'art. 32 della Costituzione Italiana.

Il tipo di setting non era specificato nei lavori e comunque non rientrava tra i quesiti clinici.

Abbiamo specificato nel documento che ci si riferisce a persone con età superiore a 18 anni. Dal momento però che in nessun lavoro esaminato erano considerate persone al di sotto di tale età il panel non ha considerato opportuno estendere le linee guida a questa popolazione.

L'area geografica dei componenti del panel è facilmente deducibile dalla sede di lavoro indicata all'inizio del documento, quando viene presentato il panel.

L'arco temporale della ricerca è specificato nella metodologia.

Cosa si intende per cronicità è specificato nei criteri di inclusione (>6 mesi)

Il lavoro consigliato è una revisione con network meta-analisi che esula dall'oggetto della LG perché indaga aspetti che non rispondono direttamente ai quesiti ed include non solo studi RCT e anche di altro tipo senza presentare il confronto pairwise disaggregato per tipo di studio.

Nella Ig, paragrafo Dalla sintesi delle prove alla formulazione delle raccomandazioni

è stato scritto: "Sulla base delle prove disponibili e del bilancio tra benefici e rischi per gli interventi considerati, il CTS ha proposto ai membri del Panel una bozza di raccomandazione per ogni quesito clinico. In seguito ad un processo informale di raggiungimento del consenso è stato espresso un giudizio sulla forza e direzione delle raccomandazioni".

Il box riassuntivo delle raccomandazioni è già presente all'inizio delle linee guida.

Non è stato possibile approfondire l'aspetto economico perché non è stata fatta un'analisi o ricerca economica. Si può pensare per un lavoro futuro proprio per l'aggiornamento

Appendice 6

Conflitti di interesse

Non sono stati dichiarati conflitti di interesse. I relativi moduli sono allegati in un file pdf separato.











